

**STELLENWERT DER URETHRALEN HARNRÖHREN-
ERWEITERUNG IN DER THERAPIE DER IRRITIERTEN
WEIBLICHEN BLASE**

Thomas Danninger

Aus der Urologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Bogenhausen

Vorstand: Priv.Doz. Dr. A. Schilling

Stellenwert der urethralen Harnröhren-
erweiterung in der Therapie der irritierten
weiblichen Blase

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Danninger

aus

Günzburg

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: ..Priv. Doz. Dr. A. Schilling.....

.....

Mitberichterstatter: ..Prof. Dr. G. Staehler.....

.....

Dekan: ..Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: ..9. 7. 1987.....

1)	Einleitung und Literaturübersicht	
1.1)	Entstehung der Theorie der infravesikalen Obstruktion als Ursache vesikaler Infekte	1
1.2)	Anatomische Lokalisation der Harnröhrenverengungen	1
1.3)	Gebräuchliche therapeutische Maßnahmen	2
1.4)	Bakteriologische Befunde bei Neigung zu Zystitis	3
1.5)	Bakterienflora bei Patientinnen mit Urethralesyndrom	4
2)	Eigene Studie zur Urethralerweiterung	
2.1)	Material und Methodik	6
2.2)	Präoperative Befunde	7
2.3)	Postoperative Resultate	13
3)	Diskussion	
3.1)	Diagnostik, Therapie und Erfolge der Urethralerweiterung im Literaturvergleich	
3.1.1)	Nachweismethoden	18
3.1.2)	Therapie	19
3.1.3)	Ergebnisse	21
3.1.4)	Indikationsstellung in Relation zur physiologischen Harnröhrenweite	25
3.2)	Nachweisbare strömungsmechanische Auswirkungen der Urethralerweiterung	
3.2.1)	Verbesserung der Strahlstärke	29
3.2.2)	Beeinflussung urethraler Restharmengen	32
3.3)	Ätiologie rekurrerender Zystitiden	
3.3.1)	Pathogene Introitusbesiedlung auf Grund erhöhter bakterieller Adhäsion	33
3.3.2)	Rezeptoren auf der Schleimhautoberfläche	36
3.3.3)	Bakterielle Virulenz	37
3.3.4)	Immunlage	39
4)	Ungelöste Studienprobleme	
4.1)	Zunahme infravesikaler Reizzustände in der Adoleszenz	41
4.2)	Ätiologie dysurischer Beschwerden ohne Erregernachweis	42
5)	Zusammenfassung	44
6)	Literaturverzeichnis	45
7)	Lebenslauf	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0022

1) Einleitung und Literaturübersicht

1.1) Entstehung der Theorie der infravesikalen Obstruktion als Ursache vesikaler Infekte

Rekurrierende Infekte des unteren Harntraktes bei Frauen stellen auch in der Zeit moderner Chemotherapie bezüglich Pathogenese und Therapie noch ein erst teilweise aufgeklärtes Problem dar. Mit unterschiedlicher Wertigkeit wird nach wie vor die durch die kurze Harnröhre der Frau sowie die unmittelbare Nachbarschaft zum Perineal- und Analbereich gegebene anatomische Situation dafür verantwortlich gemacht, daß dysurische Beschwerden mit oder ohne Erregernachweis im Urin als alleinige Erkrankung bei sonst unauffälligem urologischen Befund nur bei Frauen und Mädchen beobachtet werden. Auffällig ist, daß dieses Beschwerdebild beim männlichen Bevölkerungsteil erst als Folge anderer Grunderkrankungen wie der Prostatahyperplasie mit Restharnbildung zur Manifestation kommt. Angesichts der Schätzung, daß nur 10 bis 20 % aller Frauen ein- oder mehrmals in ihrem Leben an einem Infekt der unteren Harnwege erkranken, ist die Annahme berechtigt, daß zu den allgemeinen anatomischen noch weitere individuelle Faktoren hinzutreten, die dann krankheitsauslösend wirken. Ausgehend von den bereits Ende des 19. Jahrhunderts in England und Frankreich gemachten Beobachtungen, daß eine Harnwegsobstruktion die Ursache von Harnwegsinfekten sein kann, untersuchte erstmals STEVENS 1923 bei Patientinnen mit Blaseninfektionen die jeweilige Urethralweite (46). Er ermittelte bei seinen Messungen eine kritische Harnröhrenweite von 28 French Units (entspricht Charrière). Bei seinen Patientinnen mit Harnwegsinfekten beobachtete er meist Urethralweiten, die unterhalb dieses Grenzwertes lagen, wohingegen er bei Frauen mit darüber liegenden Urethralweiten nur selten eine Blaseninfektion diagnostizieren konnte.

1.2) Anatomische Lokalisation der Harnröhrenverengungen

In einer 1936 verfaßten Ergänzungsarbeit beschrieb STEVENS eine feine, bindegewebige, ringförmige Einengung im distalen Urethralbereich junger Mädchen, die gehäuft an dysurischen Beschwerden und Harnwegsinfekten litten (47). Im Jahre 1956 wurde diese Theorie von DAVIS erneut aufgegriffen (6). Er berichtete retrospektiv über eine Zahl von 169 Patientinnen. Alle Frauen klagten über dysurische Beschwerden, häufiges Wasserlassen, schwachen Urinstrahl sowie gelegentliche Blasenentzündungen. Mittels Uroflowmetrie, Zystoskopie und Kalibrierung der Harnröhre stellte er bei diesem Patientenkollek-

tiv die Diagnose der infravesikalen Obstruktion. Er glaubte, im wesentlichen drei Lokalisationen für Engstellen gefunden zu haben: den Meatus Urethrae, die Harnröhre selbst, sowie den Blasenauslaß. LYON und Mitarbeiter unternahmen dann 1963 den Versuch, bei Mädchen mit einem Alter zwischen 2 und 11 Jahren, die alle an rekurrierenden Infekten des unteren Harntraktes litten, eine Harnröhrenobstruktion nachzuweisen und genau anatomisch zu definieren (26). Dazu wurden, wie schon bei DAVIS, alle 100 teilnehmenden Patientinnen einer Messung des Urinflusses, einem Miktionszystourethrogramm, einem Infusionsurogramm, einer Zystoskopie sowie einer Bestimmung der Harnröhrenweite mittels Kalibrierung unterzogen. Bei 70 % der untersuchten Kinder fanden sie im distalen Drittel der Urethra, wie STEVENS bereits 37 Jahre früher festgestellt hatte, eine Verengung, die je nach Alter zwischen 12 und 26 Charrière lag. Als anatomisches Korrelat der distalen Stenosierung beschrieben sie einen fibrösen Ring, der sich am distalen Ende der Urethralmuskulatur befindet.

1.3) Gebräuchliche therapeutische Maßnahmen

Sowohl DAVIS als auch LYON empfahlen als Therapie eine Erweiterung der Urethra. Dazu wurde die Urethra durch Einführen von Sonden oder Bougie à Boules zunehmenden Kalibers dilatiert, wobei zum Teil eine Ruptur der fibrösen Ringstruktur beobachtet werden konnte. KERR und Mitarbeiter schlossen sich zwar 1966 mit ihren Untersuchungsergebnissen an 60 Frauen und 53 Kindern der Theorie der infravesikalen Obstruktion als Ursache rekurrierender Infekte an (22). Als Therapie wandten sie jedoch die 1961 von KEITZER (20) zur transurethralen Inzision einer Blasenhalssenge vorgestellte Technik der internen Urethrotomie an, spalteten aber im Gegensatz zu diesem die Urethra in ihrer gesamten Länge. HALVERSTADT (14) und KEITZER (21) schlossen sich dieser Therapiemethode in ihren Studien über Kinder beziehungsweise erwachsene Frauen mit gehäuften Harnwegsinfekten an. McLEAN und Mitarbeiter (29) dehnten dann die Indikation zur Urethrotomie auch auf Patientinnen aus, die über dysurische Beschwerden klagten, ohne daß ein Erregernachweis hätte geführt werden können. 28 der 100 in die Studie aufgenommenen Frauen wiesen eine derartige Problematik auf, wohingegen der Rest an rekurrierenden Zystitiden litt. Neben Dilatation und interner Urethrotomie konnten sich auch einige andere Operationsmethoden zur Urethralerweiterung etablieren. BRANNAN und Mitarbeiter wählten hierzu die externe Meatotomie (3). 189 Mädchen im Alter zwischen 1 und 11 Jahren wurden wegen rekurrierender Harnwegs-

infekte dieser Behandlungsmethode unterzogen. Radikaler in der chirurgischen Therapie ging RICHARDSON (35) vor. Bei der von ihm entwickelten, als "External Urethroplasty" bezeichneten Operationstechnik entfernte er bei 400 Frauen aus dem im distalen Urethralbereich liegenden fibrösen Ring einen keilförmigen Bindegewebsblock. Durchgeführt wurde diese Methode sowohl bei Neigung zu gehäuften Infekten als auch bei ätiologisch ungeklärten Dysurien. Neben diesen überwiegend in den USA erfolgten Publikationen wurden in jüngerer Zeit auch einige in Europa durchgeführte Studien bekannt, die über Maßnahmen zur Harnröhrenerweiterung berichten. DONOGHUE und Mitarbeiter veröffentlichten 1972 das Ergebnis ihrer Untersuchungen an 30 Frauen, die ihre Klinik wegen therapieresistenter Miktionsbeschwerden aufgesucht hatten (7). Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war entweder ein Persistieren dysurischer Beschwerden über ein Jahr hinweg oder das Auftreten von mindestens 3 bakteriellen Zystitiden in dieser Zeit. Alle Patientinnen wurden ohne Narkose einer Dilatation der Urethra mit Bougie à Boules unterzogen. Über ebenfalls gute Erfahrungen mit der Urethralerweiterung berichteten 1974 MOORMANN und Mitarbeiter (30). Bei 75 Frauen und 124 Mädchen mit rekurrierenden Zystitiden oder dysurischen Beschwerden erweiterten sie die distale Harnröhre mittels submuköser distaler Urethrotomie. Eine prospektive, 42 Patientinnen umfassende Studie über die interne Urethrotomie stellte LIPSKY (37) 1985 zur Diskussion. Ein wesentliches Merkmal der Arbeit stellt die Unterteilung der Patientinnen in 2 Untergruppen dar. In Gruppe 1 wurden 20 Frauen mit rekurrierenden Blaseninfekten aufgenommen. In Gruppe 2 teilte er 22 Frauen mit gehäuften Dysurien aber nur selten bis gar nicht auftretenden Harnwegsinfekten ein. Bei den Patientinnen beider Gruppen führte er eine interne Urethrotomie durch.

1.4) Bakteriologische Befunde bei Neigung zu Zystitis

Die Intensivierung der bakteriologischen Forschung in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts brachte jedoch eine Abwendung von der Theorie des mechanisch-obstruktiven Hindernisses als alleiniger Ursache von rekurrierenden Harnwegsinfekten bei Frauen. 1970 konnten FAIR und Mitarbeiter demonstrieren, daß im Introitusbereich gesunder, geschlechtsreifer Frauen Enterobakterien als die häufigsten Erreger von Zystitiden nur selten zu finden sind (9). Laktobazillen, Corynebakterien, Staphylokokkus albus und nicht hämolsierende Streptokokken konnten bei 43 % der Probandinnen gefunden werden, wohingegen bei nur 10 % Enterobakterien, vor allen E.coli, in niedrigen Konzentrationen

nachweisbar waren. Dabei wies die Urethra in der Regel die gleiche Keimverteilung auf, nur daß dort die bakteriellen Konzentrationen niedriger waren. Diese im Normalkollektiv gemachten Beobachtungen standen in deutlichem Gegensatz zu den von STAMEY (43) an einer Gruppe von 16 Patientinnen gewonnenen Befunden. Bei diesen wurden während der ambulanten Überwachung 37 Perioden mit Bakteriurie festgehalten. Bei 25 positiven Harnkulturen konnte nachgewiesen werden, daß dem Infekt eine Besiedlung von Vagina und Urethra mit dem gleichen Erreger vorausging. Die Rückkehr zu einer normalen Introitusbesiedlung war jeweils auch mit einem Stop des Harnwegsinfektes verbunden. Bei mehreren Patientinnen konnten, ohne daß chirurgische Maßnahmen ergriffen worden wären, längere spontane Remissionen beobachtet werden. Während diesem infektfreien Intervall waren auch im Introitusbereich keine Enterobakterien mehr nachweisbar. In einem 1975 veröffentlichten Vergleich von 20 gesunden mit 9 an immer wieder auftretenden Harnwegsinfekten erkrankenden Frauen präziserte STAMEY seine Untersuchungen (42). Bei allen Probandinnen und Patientinnen wurden über mehrere Wochen hinweg bakteriologische Abstriche vom Introitusbereich angefertigt, wobei darauf geachtet wurde, daß sich die Patientinnen bei Abstrichentnahme jeweils in einem infektfreien Intervall befanden. Hierbei war die Gesamtheit aller gramnegativen Erreger bei den Patientinnen signifikant höher vertreten (56 % gegenüber 24 %). Das Gleiche galt auch für einzelne Bakterienarten wie E.coli oder Streptokokkus faecalis.

1.5) Bakterienflora bei Patientinnen mit Urethralsyndrom

Der Vergleich von Frauen mit unspezifischen dysurischen Miktionsbeschwerden ohne Neigung zu gehäuften Harnwegsinfekten mit gesunden Probandinnen erbrachte jedoch keine so deutlichen Unterschiede. Zwar stellten O'GRADY und Mitarbeiter bei ihren 122 Patientinnen und 158 Probandinnen ebenfalls vaginal und urethral das gleiche Bakterienmilieu fest. Allerdings wich der Anteil der Enterobakterien mit 28 % bei den Frauen mit Urethralsyndrom nur gering von dem der Probandinnen mit 23 % ab (32). In einer Langzeituntersuchung über 9 Monate, die sich allerdings nur auf die Patientinnen erstreckte, zeigten dann allerdings 67 % der Frauen zu mindestens einem Zeitpunkt eine enterokokkenpositive Besiedlung. Während bei beschwerdefreien Intervallen nur 16 % der Abstriche positiv waren, stieg dieser Anteil in den dysurischen Phasen auf 34 %. 16 % der Frauen wiesen eine ständige Besiedlung mit Enterobakterien auf, bei 28 % war jedoch trotz vor-

handener Dysurien zu keinem Zeitpunkt ein pathologisches Keimwachstum nachweisbar. Diese auffälligen bakteriologischen Abweichungen, insbesondere der zu gehäuften Zystitiden neigenden Patientinnen eröffnen neue Perspektiven bezüglich Genese und Therapie von Zystitiden und unspezifischen Dysurien.

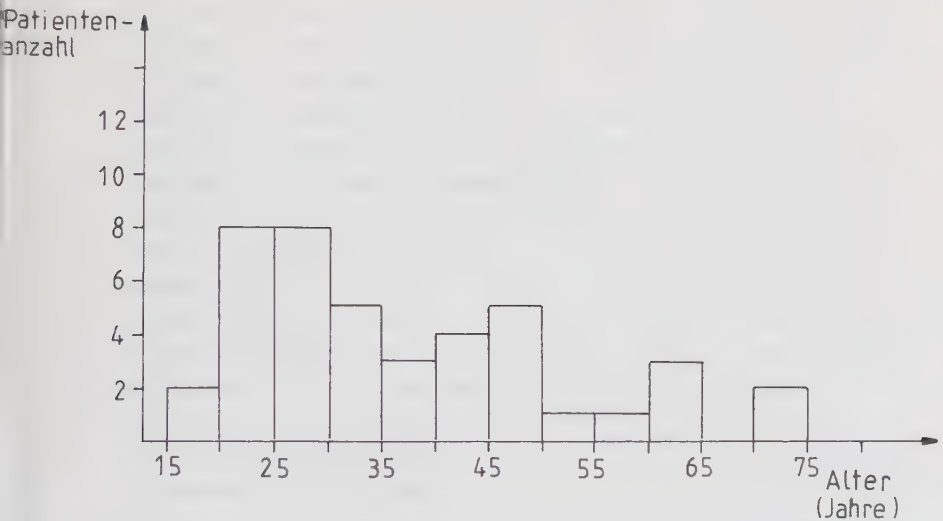
Ziel der vorliegenden Studie soll deshalb sein, den derzeitigen Stellenwert der Harnröhrenerweiterung in der Therapie der irritierten weiblichen Blase zu untersuchen.

2.) Eigene Studie zur Urethralerweiterung

2.1) Material und Methodik

Die Studie umfaßt 42 Patientinnen. Die jüngste, stationär aufgenommene Patientin war 17, die älteste 73 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei $36,8 \pm 14,8$ Jahren. 7 Patientinnen befanden sich bereits in der Postmenopause.

Abbildung 1: Altersverteilung bei Eingriffsdurchführung



Bei allen Patientinnen waren die intermittierend auftretenden Beschwerden bereits über einen längeren Zeitraum hinweg zurückverfolgbar, im Durchschnitt 9,1 Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm 8,5$ Jahren. Die kürzeste Anamnese betrug 0,5 Jahre, einige Frauen gaben aber sogar einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren an. Alle Patientinnen waren bereits von den sie einweisenden niedergelassenen Ärzten in den der Krankenhausaufnahme vorausgehenden 12 Monaten wegen bakterieller Infekte ein- oder mehrmals antibiotisch therapiert worden.

Bei der Klinikaufnahme wurde bei allen Frauen mittels eines standardisierten Fragebogens die Anamnese erhoben. Beginn und Häufigkeit der Beschwerden, die dabei empfundenen Symptome (Miktionshäufigkeit, Schmerzcharakter und Schmerzdauer) sowie eventuelle Symptome außerhalb der akuten Harnwegsbeschwerden (unvollständige Blasenentleerung,

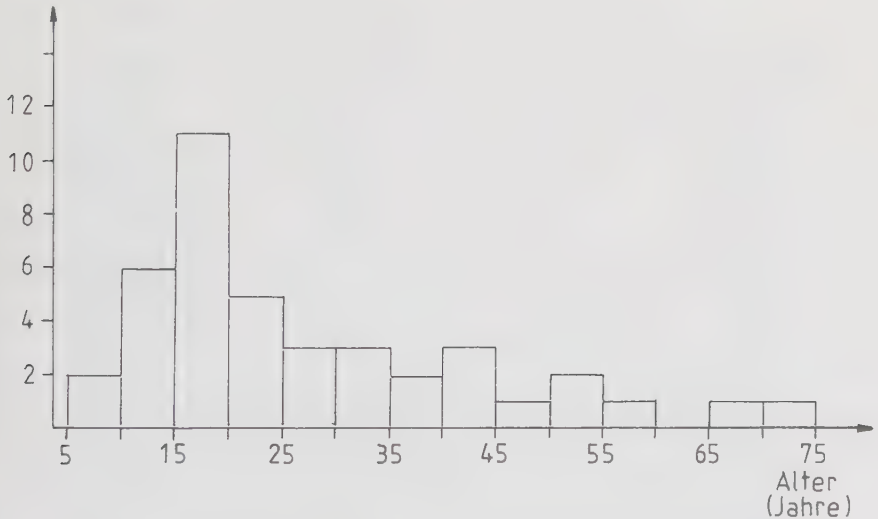
Blasenentleerung in mehreren Portionen, vermehrtes Pressen bei der Miktion, abgeschwächter Harnstrahl) wurden dabei erfaßt. Auf Grund der Anwendung eines Auswahlantwortsystems erfolgte die Antwort in der Regel mit ja/nein oder durch Angabe einer Zahl, was eine standardisierte Auswertung ermöglichte. Sodann wurden alle Patientinnen dem gleichen Untersuchungsprogramm zugeführt. Neben den wichtigsten klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (Blutsenkung, Kreatinin, Leukozytenzahl) wurde routinemäßig ein Urinsediment angefertigt. Kulturversuche von Katheterurin sowie von Abstrichen von Urethra, Introitus- und Analbereich stellten das bakteriologische Untersuchungsprogramm dar. An radiologischer Diagnostik wurde bei jeder Patientin ein Infusionsurogramm sowie ein Miktionszystourethrogramm angefertigt. Jede Patientin wurde zystoskopiert sowie urethroskopiert. Vor der eigentlichen endoskopischen Untersuchung wurde die Weite der Harnröhre mit Bougie à Boules zunehmender Stärke ermittelt. Im Anschluß daran erhielt die Patientin eine Kurznarkose. Das Urethrotom nach Otis wurde in die Urethra eingeführt und mit dem Instrument mittels zweier Schnitte bei 11° und 1° eine fraktionierte Urethrotomie bis 40 Charrière durchgeführt. Anschließend erhielt die Patientin einen Dauerkatheter sowie eine Vaginaltamponade zur Blutstillung, die beide in der Regel für 24 Stunden verblieben. Am 5. postoperativen Tag, sowie jeweils ein Mal in den darauf folgenden 6 Wochen wurde erneut eine Kalibrierung der Urethra vorgenommen, um einer Restrikturierung vorzubeugen. Eine routinemäßige antibiotische Prophylaxe wurde nicht durchgeführt. Mit allen Frauen wurde vereinbart, sich im Jahr nach dem Eingriff viermal in vierteljährlichen Abständen einer Kontrolluntersuchung zu unterziehen. Ebenso sollten sie bei Auftreten von Harnwegsbeschwerden sich in ärztliche Behandlung begeben. Durchgeführt wurden die Nachuntersuchungen in der Regel bei den niedergelassenen Urologen, die die Frauen vor der Einweisung behandelt hatten und sich freundlicherweise dazu bereit erklärt hatten. Einige Frauen wurden auch ambulant von der Klinik aus weiterbetreut. Geplant war, bei diesen Nachuntersuchungen Urinsediment, Urinkultur und soweit möglich, Abstriche von Urethra, Vagina und Analregion zu kontrollieren.

2.2) Präoperative Befunde

Die Auswertung des Fragebogens ergab, daß 22 Patientinnen erstmals im Zeitraum zwischen 10 und 25 Jahren wegen eines bakteriellen Harnwegsinfektes antibiotisch behandelt worden waren. Ein Anstieg von Harn-

wegsbeschwerden in der Zeit der Postmenopause war im vorliegenden Patientengut nicht festzustellen. Von den 7 Frauen dieser Altersstufe gaben 2 an, bereits als junge Frau Harnwegsbeschwerden gehabt zu haben.

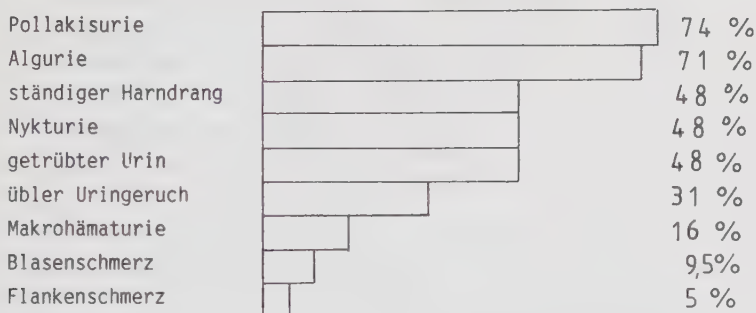
Abbildung 2: Beginn zystitischer Beschwerden in Relation zum Alter
Patienten-
anzahl



Die von den Patientinnen erfragte und auf einen Zeitraum von 12 Monaten vor der stationären Aufnahme bezogene Häufigkeit, Beschwerden der unteren Harnwege zu verspüren, schwankte zwischen 1 und 12 mal bei einem Durchschnittswert von 4 Erkrankungen/Jahr (mit einer Standardabweichung von 2,7). Inwieweit bei diesen subjektiven Beschwerden jeweils auch ein Harnwegsinfekt vorlag, war nicht mehr zu ermitteln, da die Patientinnen meist erst bei längerer Andauer und Zunahme der Symptomatik einen Arzt konsultiert hatten. Bei der Beschreibung der vorhandenen Krankheitssymptome dominierten die Pollakisurie sowie Schmerzen während und nach der Miktion, die in der Regel einen brennenden Charakter hatten. 74 % beziehungsweise 71 % der Patientinnen gaben diese Beschwerden an. Eine Veränderung der Urinbeschaffenheit während der Erkrankung war 50 % aufgefallen. Relativ selten wurden Schmerzen in der Blasenregion (9,5 %) sowie im Bereich der Nieren-

lager (5 %) angegeben. Lediglich eine Patientin hatte bereits eine Pyelonephritis durchgemacht, die aber schon 5 Jahre zurücklag. 2 Frauen wiesen eine Steinanamnese auf. Bei der ersten Patientin war 10 Jahre vor der jetzigen Krankenhausaufnahme ein Nierenbeckenstein rechts entfernt worden, während die zweite Patientin durch Legen einer Zeiss'schen Schlinge von ihrem Harnleiterstein befreit werden konnte. Dieses Ereignis lag 4 Jahre zurück.

Abbildung 3: Beschwerdesymptome



Von den in die Studie aufgenommenen Frauen hatten 18 (31 %) ein oder mehrere Kinder geboren. Keine gab einen Beginn oder eine Zunahme ihrer Harnwegsbeschwerden als Folge von Schwangerschaft oder Geburt an. 26 Patientinnen (62 %) nahmen während ihres stationären Aufenthalts hormonelle Kontrazeptiva, die meisten bereits seit mehreren Jahren. Auch in dieser Gruppe konnte kein Zusammenhang zwischen Einnahme und Verlauf oder Häufigkeit der Beschwerden hergestellt werden. Hingegen gaben 6 Patientinnen (14 %) an, gehäuft nach dem Geschlechtsverkehr dysurische Beschwerden zu verspüren. Der angegebene postkoitale Zeitraum bis zum Auftreten der Symptome schwankte hierbei zwischen wenigen Stunden und zwei Tagen. 4 Patientinnen trugen ein Intrauterinpeissar (10 %). Bei 2 Frauen war seitdem eine Zunahme der Harnwegsbeschwerden zu beobachten. In der Gruppe der 35 fertilen Frauen ergab sich bei 4 (12 %) ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Menstruation und Auftreten der Erkrankung. Außerhalb der akuten Harnwegsbeschwerden gaben 62 % der Frauen Symptome an, die auf ein beeinträchtigtes Miktionsverhalten schließen lassen. Diese indirekten Beschwerden waren allerdings breit gefächert. 33 % aller Patientinnen hatten das Gefühl, ihre Blase nur unvollständig entleeren zu können.

Ebenfalls 33 % bemerkten einen dünnen, abgeschwächten Harnstrahl bei der Miktion. 29 % klagten über ein Nachträufeln von Urin nach der Miktion. 24 % der Frauen gaben an, ihre Blase meist in mehreren Portionen entleeren zu müssen. Für 10 % war vermehrtes Pressen zur Blasenentleerung notwendig.

Tabelle 1: Symptome bei Beschwerdefreiheit

abgeschwächter Harnstrahl	33 %
Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung	33 %
Nachträufeln nach der Miktion	29 %
Entleerung der Blase in mehreren Portionen	24 %
vermehrtes Pressen bei der Miktion	10 %
erschwerter Miktionsbeginn	5 %
Anzahl der betroffenen Frauen	62 %

Im Infusionsurogramm konnte bei 2 Frauen eine Doppelniere (einmal links und einmal rechts) nachgewiesen werden. Im einen Fall war ein Ureter duplex, im anderen ein Ureter fissus vorhanden. Eine Infektion der Nieren war jedoch in keinem der beiden Fälle gegeben. Das Miktionszystourethrogramm deckte bei der schon wegen ihrer Pyelonephritisanamnese erwähnten Patientin einen beidseitigen Reflux Grad I auf, ohne daß im Infusionsurogramm hydronephrotische Veränderungen erkennbar gewesen wären. Zwei Frauen wiesen bei dieser Untersuchung einen Restharn auf, der bei ca. 50 und 120 ml lag. Die Bougie à Boule - Diagnostik ergab bei den 42 Frauen eine durchschnittliche Harnröhrenweite von 22,2 Charrière. Bei 75 % der Frauen war der Bereich mit dem kleinsten Kaliber im distalen Urethralsegment zu finden, bei 8 % im mittleren Urethraldrittel. Die proximale Urethra war bei 17 % die engste Stelle im gesamten Urethralverlauf.

Tabelle 2: Urethralweiten in Relation zum Alter

Alter (Jahre)	Urethralkaliber (Ch)		arith. Mittelwert
	min	max	
15 - 25	19	25	21,9
26 - 35	16	25	21,5
36 - 45	22	27	23,3
46 - 55	20	24	22,3
älter als 55	19	25	22,0

Bei der Zystoskopie waren bei 35 % der Patientinnen makroskopische Zeichen einer Blasenschleimhautentzündung erkennbar. Die Blasenwand dieser Frauen zeigte die typischen Veränderungen wie eine vermehrte Gefäßinjektion sowie pseudomembranöse Auflagerungen, die zum Teil auf den Trigonumbereich beschränkt blieben. Die bei drei dieser Patientinnen entnommenen Biopsien bestätigten den vermuteten Entzündungszustand. 19 % der Frauen wiesen eine mehr oder weniger ausgeprägte Trabekulierung der Blase auf.

Die bakterielle Untersuchung des Katheterurins zeigte bei 8 Frauen (19 %) zur Zeit der stationären Aufnahme ein bakterielles Wachstum. In 6 Fällen wurde als Erreger *E.coli* und zweimal *Staphylokokkus epidermidis* festgestellt. Jedoch war nur bei 6 dieser Patientinnen ein manifester Harnwegsinfekt mit Bakterienkonzentrationen von 10^5 und mehr nachweisbar. Sie wurden testgerecht antibiotisch therapiert. Bei 16 der Frauen (38 %) wurden im Vaginalabstrich fakultativ pathogene Bakterien gefunden und somit eine Abweichung von der physiologischen Bakterienflora festgestellt (siehe auch Tabelle 4, S. 12). In dieser Gruppe waren auch die Frauen mit nachgewiesener Bakteriurie zu finden. In 41 % der Fälle fakultativ pathogener Besiedlung konnte *Staphylokokkus epidermidis*, in 35 % *E.coli* und in 18 % *Streptokokkus faecalis* nachgewiesen werden. Bei zwei Frauen wurden Mykoplasmen sowie bei einer Patientin Chlamydien gefunden. Bei 14 der 16 Frauen mit verdächtigem bakteriellem Wachstum im Vaginalbereich konnte auch auf der Abstrichkultur der Urethra Schleimhaut die gleiche, vom Normalbefund abweichende Bakterienflora identifiziert werden. 17 % aller Frauen mit potentiell pathogener Besiedlung wiesen zudem eine Mischbesiedlung mit 2 oder mehr Keimen auf.

Tabelle 3: Pathogene Bakterien im Introitusbereich

<i>Staphylokokkus epidermidis</i>	41 %
<i>E.coli</i>	35 %
<i>Streptokokkus faecalis</i>	17,6 %
Mykoplasmen	11 %
<i>Staphylokokkus aureus</i>	6 %
<i>Proteus</i>	6 %
Klebsiellen	6 %
Chlamydien	6 %

Tabelle 4: Untersuchungsergebnisse, präoperativ

	Alter (Jahre)	HR-Weite (Charr)	Kulturversuche von		Urethra
			Urin	Vagina	
J.S.	17	20	-	-	-
J.K.	18	19	-	Mykoplasmen	-
J.S.	21	22	-	-	-
J.E.	21	22	E.coli, 10 ³	E.coli, Prot.mir., Klebsiellen, Strept.faec.	-
J.S.	23	22	Staph.epid. 10 ⁵	Staph.epidermidis	-
J.H.	22	22	E.coli, 10 ⁵	E.coli	-
J.B.	22	25	E.coli, 10 ⁵	E.coli, Staph.epid.	-
J.U.	24	22	-	-	-
J.M.	24	19	Staph.epid. 10 ⁴	Staph.epid., E.coli	-
J.R.	24	24	-	-	-
J.A.	25	22	-	E.coli	-
J.E.	25	22	-	-	-
J.R.	25	22	-	-	-
J.J.	26	22,5	-	Clamydien	-
J.D.	26	16	-	-	-
J.C.	27	22	-	-	-
J.M.	29	22	-	Staph.epid.	-
J.H.	29	25	E.coli, 10 ⁶	E.coli	-
J.M.	30	22,5	-	-	-
J.I.	32	19	-	-	-
J.C.	33	27	-	Mykoplasmen	Staph.epid.
J.M.	34	24	-	-	-
J.I.	34	22,5	-	Staph.epid., Strept.faec.	-
J.J.	36	22,5	-	-	-
J.M.	36	22,5	-	-	-
J.I.	38	22	-	-	-
J.F.	42	22	-	-	-
J.K.	42	22,5	E.coli, 10 ⁵	Staph.epid., Clamydien	-
J.S.	42	22	-	Staph.epid.	-
J.C.	44	24	E.coli, 10 ⁶	E.coli	-
J.E.	45	24	-	-	-
J.S.	45	22,5	-	-	-
J.M.	46	24	-	-	-
J.K.	48	22,5	-	-	-
J.E.	49	22,5	-	-	-
J.F.	51	20	-	-	-
J.O.	57	24	-	-	-
J.R.	60	20	-	-	-
J.R.	62	24	-	Strept. faecalis	-
J.T.	64	25	-	-	-
J.M.	71	19	-	-	-
J.K.	73	19	-	-	-

n = 42 8 (19 %) 16 (38 %) 14 (33 %)

HR-Weite 22,2 Charr
(Mittelwert)

manifestester Harnwegsinfekt 6 (14 %)

Bei allen Patientinnen waren die im Vaginal- und Urethralabstrich gefundenen Mikroben auch im Abstrich aus dem Analbereich zu finden. 7 der 8 Frauen mit Bakteriurie wiesen eine Besiedlung von Vagina und Urethra mit dem gleichen Bakterium auf. Lediglich bei einer Patientin mit einem durch E.coli ausgelösten Infekt konnten im Vaginal- und Urethralabstrich keine Bakterien dieser Art nachgewiesen werden. Hier waren lediglich Staphylokokkus epidermidis und Chlamydien zu finden. Eine weitere Patientin zeigte im Urethralabstrich eine Besiedlung mit Staphylokokkus epidermidis, wohingegen in der Kultur des Vaginalabstriches nur Mykoplasmen ermittelt werden konnten.

2.3) Postoperative Resultate

Obwohl alle Frauen vor Aufnahme in die Studie zugestimmt hatten, an den vorgesehenen Nachuntersuchungen teilzunehmen, blieben 14 der 42 Patientinnen (33 %) den Kontrolluntersuchungen fern und konnten deshalb postoperativ nicht mehr weiter verfolgt werden. 28 Frauen nahmen an den Nachuntersuchungen teil. 13 Patientinnen (46 %) waren in den 12 Monaten nach dem Eingriff beschwerdefrei. Bei 5 Frauen (18 %) wurde postoperativ eine bakterielle Zystitis diagnostiziert. 10 Patientinnen (36 %) klagten im Jahr nach dem Eingriff über Harnwegsbeschwerden, ohne daß ein pathologischer Urinbefund ermittelt werden konnte (siehe Tabelle 5, Seite 14).

Alle 13 postoperativ beschwerdefreien Patientinnen hatten im Jahr vor dem Eingriff mindestens einen bakteriellen Infekt der unteren Harnwege gehabt. Der arithmetische Mittelwert ihrer in dieser Zeit anamnestisch geäußerten Beschwerden lag bei 4,2 Erkrankungen/Jahr mit einer Standardabweichung von $\pm 2,7$. Somit waren die Frauen dieser Gruppe postoperativ objektiv und subjektiv beschwerdefrei. Vergleicht man die bakteriologischen Ergebnisse mit den Befunden vor der Harnröhrenerweiterung, so findet sich in dieser Gruppe eine Patientin (Nr. 11, Tabelle 5), bei der sowohl die bei der stationären Aufnahme wie auch bei den Nachuntersuchungen angelegten Kulturen von Vaginal- und Urethralabstrich zu einem Wachstum von Staphylokokkus epidermidis und Mykoplasmen führten, ohne daß es zur Ausbildung eines Harnwegsinfektes gekommen wäre. Bei zwei Frauen konnte im Gegensatz zu den präoperativen Untersuchungen bei den Kontrollen kein pathogenes Keimwachstum mehr festgestellt werden. Präoperativ hatte hier die eine Patientin (Nr. 9, Tabelle 5) in der Urinkultur sowie bei den Abstrichen ein Wachstum von E.coli gezeigt, während bei der anderen Patientin (Nr. 18, Tabelle 5) Staphylokokkus epidermidis urethral und vagi-

Tabelle 5: Nachuntersuchungsergebnisse

Patientin	Alter (Jahre)	HR-Weite (Charr, präop.)	Zystitis	postoperative Beobachtungszeit (12 Monate) dysurische Beschwerden bei steriler Urinkultur
1. W.S.	21	22 Ch	-	-
2. M.B.	22	25 Ch	-	-
3. S.U.	24	22 Ch	-	2 x Dysurie, 4. und 11. Woche, 3 Tage lang
4. H.M.	24	19 Ch	1 x Zystitis, 2. Woche	-
5. F.R.	24	24 Ch	-	-
6. S.J.	26	22,5 Ch	-	Dysurien alle 4 bis 6 Wochen
7. M.D.	26	16 Ch	-	-
8. E.C.	27	22 Ch	2 x Zystitis, 27. und 42. Woche	-
9. H.H.	29	25 Ch	-	1 x Dysurie, 4. Woche, 7 Tage lang
10. M.M.	30	22,5 Ch	-	-
11. S.C.	33	27 Ch	-	-
12. S.I.	34	22,5 Ch	-	Dysurien alle 3 bis 4 Wochen
13. K.J.	36	22,5 Ch	-	Dysurien alle 2 bis 3 Wochen
14. S.M.	36	22,5 Ch	-	-
15. G.T.	38	22 Ch	-	-
16. H.F.	42	22 Ch	-	2 x Dysurie, 2. und 6. Woche, 7 Tage lang
17. M.K.	42	22,5 Ch	-	1 x Dysurie, 4. Woche, 3 Tage lang
18. M.S.	42	22 Ch	-	-
19. J.C.	44	24 Ch	-	Dysurien, alle 3 bis 4 Wochen
20. G.S.	45	22,5 Ch	-	-
21. L.M.	46	24 Ch	1 x Zystitis, 8. Woche	-
22. D.K.	48	22,5 Ch	-	2 x Dysurie, 5. und 21. Woche, 4 Tage lang
23. J.E.	49	22,5 Ch	-	1 x Dysurie, 42. Woche, 3 Wochen lang
24. K.F.	51	20 Ch	-	-
25. K.O.	57	24 Ch	1 x Zystitis, 1. Woche	-
26. P.R.	60	20 Ch	-	-
27. B.T.	64	25 Ch	1 x Zystitis, 1. Woche	-
28. L.M.	71	19 Ch	-	-
n	=	28	5 = 18 %	10 = 36 %

nal gefunden worden war. Lediglich eine Patientin aus der Gruppe der beschwerdefreien Frauen, die bei der Klinikaufnahme bakteriologisch unauffällig gewesen war, zeigte während der Nachuntersuchungen vorübergehend eine Änderung der Keimflora im Introitusbereich. Hier konnten einmal im Vaginalabstrich Mykoplasmen nachgewiesen werden. Symptome verspürte die Patientin dabei nicht. Zudem zeigte die Folgeuntersuchung 3 Monate später wieder einen Normalbefund.

Von den 5 Frauen, die im Beobachtungszeitraum an einer bakteriellen Zystitis erkrankten, fand bei 4 Patientinnen die Infektion relativ kurz nach dem Eingriff (1 bis 8 Wochen) statt. Die fünfte Patientin bekam ihren Harnwegsinfekt wesentlich später. Sie erkrankte zweimal im Abstand von 15 Wochen an einer bakteriellen Zystitis.

Tabelle 6: Patientinnen mit Zystitis

Patientin	Zystitis	Erreger
1. H.M., 24 J.	1 x, 2 Wochen postop.	E.coli, 10^5 ; Candida
2. E.C., 27 J.	2 x, 27 und 42 Wochen postop.	E.coli, 10^5 und 10^6
3. D.K., 48 J.	1 x, 8 Wochen postop.	nicht ermittelt
4. K.O., 57 J.	1 x, 1 Woche postop.	E.coli, 10^6
5. B.T., 64 J.	1 x, 1 Woche postop.	E.coli, 10^5

Während bei einer Patientin die Diagnose nur auf Grund des Urinsediments gestellt werden konnte, da der Kulturversuch des Urins nicht gelang, und somit der Erreger nicht ermittelt werden konnte, wurde bei den restlichen 4 Frauen E.coli als verantwortlich für den Infekt identifiziert. Darunter befand sich auch die Patientin mit den 2 rekurrierenden Zystitiden. Bei ihr waren zudem über einen Zeitraum von drei Monaten hinweg die Abstriche von Urethra und Vagina ebenfalls E.coli-positiv. Stellt man bei den Frauen mit Zystitiden kurz nach der Krankenhausentlassung einen Vergleich mit den präoperativ gemachten bakteriologischen Befunden an, so fand sich bereits damals bei Patientin Nr. 1 der Zystitisgruppe (Tabelle 6) in Vaginal- und Urethralabstrich eine Bakterienflora (E.coli und Staph. epidermidis), die mit dem 2 Wochen später abgelaufenen Harnwegsinfekt (E.coli und Candida) durchaus in Einklang zu bringen ist. Die bakteriologischen Befunde der anderen drei Frauen mit kurz nach der Entlassung erfolgtem Infekt waren hingegen unauffällig. Erwähnt werden muß noch, daß

eine Patientin (Nr. 17 in Tabelle 5) postoperativ erst nach 1,5 Jahren erneut an einer Zystitis erkrankte, weshalb sie, da der routinemäßige Beobachtungszeitraum nur ein Jahr betrug, aus statistischen Gründen nicht mehr in die Gruppe mit Zystitiden aufgenommen werden konnte. Auch bei ihr wurde, wie bereits vor der Harnröhrenerweiterung, E.coli als Infekterreger festgestellt.

10 Patientinnen klagten über Miktionsbeschwerden unterschiedlichen Ausmaßes, ohne daß Urinsediment oder Urinkultur verdächtige oder gar pathologische Veränderungen gezeigt hätten. Bei 3 dieser Patientinnen traten diese unspezifischen Beschwerden ein- oder mehrmalig nur noch in den ersten 8 Wochen nach dem operativen Eingriff während der wöchentlichen Kalibrierungen der Urethra auf. Danach kam es zu einem vollständigen Sistieren. Bei den restlichen 7 Patientinnen lagen die dysurischen Beschwerden auch noch zu einem späteren Zeitpunkt vor. Um beurteilen zu können, inwieweit eine Beeinflussung dieses als Urethralyndrom oder Reizblase bezeichneten Krankheitsbildes durch den operativen Eingriff erfolgte, wurde bei allen Frauen die angegebene subjektive Beschwerدهäufigkeit prä- und postoperativ miteinander verglichen.

Tabelle 7: Patientinnen mit Urethralyndrom

Patientin	dysurische Beschwerden/Jahr	
	präoperativ	postoperativ
1. S.U., 24 J.	20 x	2 x
2. S.J., 26 J.	5 - 8 x	10 x
3. H.H., 29 J.	4 - 6 x	1 x
4. S.I., 34 J.	12 x	15 x
5. K.J., 36 J.	15 - 20 x	16 x
6. H.F., 42 J.	5 x	2 x
7. M.K., 42 J.	4 x	1 x
8. J.C., 44 J.	8 - 12 x	12 x
9. J.E., 49 J.	4 x	1 x
10. L.M., 46 J.	5 - 8 x	2 x

Während 6 der Frauen nach der Urethralerweiterung eine deutliche subjektive Besserung erlebten, ergab sich bei den restlichen 4 Patientinnen keine Änderung bezüglich der Häufigkeit und der Intensität der Dysurien. Bei zwei dieser 4 Frauen konnte mittels bakteriologischer

Abstriche vaginal und urethral das Wachstum von Staphylokokkus epidermidis festgestellt werden und stimmte damit mit den präoperativ gemachten Untersuchungen überein. Bei einer weiteren Patientin (Nr. 2 in Tabelle 7) konnte, allerdings nur einmal intermittierend, vaginal eine Mischbesiedlung von Staphylokokken und Streptokokken ermittelt werden. Bei allen drei Frauen waren die bakteriologischen Befunde jedoch in keinen zeitlichen Zusammenhang zu den jeweiligen Miktionsbeschwerden zu bringen.

3) Diskussion

3.1) Diagnostik, Therapie und Erfolge der Urethralerweiterung im Literaturvergleich

3.1.1) Nachweismethoden

Seit STEVENS erstmals eine Verbindung zwischen Harnröhrenweite seiner Patientinnen und deren Häufigkeit, an Zystitis zu erkranken, feststellte, wurde eine ganze Reihe von diagnostischen Maßnahmen entwickelt, um eine infravesikale Obstruktion nachzuweisen. Die einfachste, und von allen sich mit dieser Problematik befassenden Untersuchern angewandte Meßmethode stellt hierbei die Kalibrierung der Urethra mit Sonden aufsteigenden Kalibers dar. Die Benutzung von Bougie à Boules erlaubt zusätzlich noch eine Lokalisation vorhandener Kaliberschwankungen. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, daß hiermit zwar die jeweils maximal mögliche Dehnung der Urethra ermittelt werden kann, nicht jedoch das beim Individuum während der Miktion vorhandene Lumen, da dieses zusätzlich wesentlich vom Kontraktionszustand der Beckenbodenmuskulatur beeinflusst wird (12). Zur radiologischen Darstellung verwendete bereits DAVIS die Miktionszystourethrographie (6). Um eine realistische Aussage über die Harnröhrenweite machen zu können, ist jedoch die Kooperation der Patientin notwendig. Bereits LYON (26) stellte fest, daß die durch Sondierung gefundene distale Harnröhrenverengung nur bei ausreichender Entspannung der Beckenbodenmuskulatur der Patientin demonstrierbar ist. Bei einem Drittel seiner Patientinnen stellte sich stattdessen im Röntgenbild eine proximale Urethralverengung dar, die er als spastische Kontraktion der umgebenden Urethralmuskulatur interpretierte. Dennoch erscheint diese Untersuchung unverzichtbar, da nur sie zuverlässig den Ausschluß eines vesikourethralen Refluxes gestattet. Als weitere radiologische Untersuchung wird von fast allen Autoren ein Infusionsurogramm vorgeschlagen, um eventuelle supravesikale, für einen Infekt verantwortliche Befunde ausschließen zu können. In gleicher Weise hat sich die Zystoskopie als routinemäßig durchgesetzt, wobei neben entzündlichen Veränderungen der Blasenschleimhaut insbesondere auch Hypertropiezeichen wie eine Trabekulierung von Interesse sind. Zudem erlaubt die damit verbundene Urethroskopie eine Inspektion der Harnröhre und ihrer Engstelle. Harnröhrenklappen können so ausgeschlossen werden. Zum Nachweis eines behinderten Miktionsflusses schlagen einige Autoren zusätzlich noch eine Messung des Urinflusses vor (25, 26). Hierbei

muß jedoch, wie auch bei der Interpretation eines Miktionszystourethrogramms, die Möglichkeit einer Verfälschung durch eine Anspannung der Beckenbodenmuskulatur berücksichtigt werden. Ein zu niedriger Urinfluß allein erlaubt noch nicht den Rückschluß auf eine anatomisch nachweisbare Stenosierung. Um derartige Fehlinterpretationen zu vermeiden, verband LIPSKY (25) die Urinflußmessung mit einem Elektromyogramm des Analsphinkters, um Aufschluß über den Kontraktionszustand des Beckenbodens zu bekommen. In der vorliegenden Studie wurde auf die Messung des Urinflusses sowie auf eine elektromyographische Abklärung verzichtet, da die dabei zu gewinnenden zusätzlichen Informationen als zu gering gegenüber dem damit verbundenen zeitlichen und finanziellen Aufwand erachtet wurden. Ausgeweitet gegenüber den bisherigen Studien zur Harnröhrenerweiterung wurde hingegen das bakteriologische Untersuchungsprogramm. Zusätzlich zu der allgemein üblichen Anfertigung einer Urinkultur wurden, wie schon erwähnt, routinemäßig Abstriche anal, urethral sowie im Introitusbereich entnommen, um damit den in jüngerer Zeit bei zu bakteriellen Zystitiden neigenden Patientinnen beobachteten bakteriologischen Besonderheiten Rechnung zu tragen.

3.1.2) Therapie

Eine Reihe operativer Maßnahmen treten in der operativen Erweiterung der weiblichen Urethra zueinander in Konkurrenz. Die am längsten bekannte Methode stellt hierbei die Dilatation der Urethra dar. DAVIS empfiehlt eine Aufdehnung auf 42 bis 45 Charrière bei erwachsenen Frauen (6). Je nach Ausmaß der Beschwerden führte er diese Therapie entweder einmalig oder als regelmäßige Dauertherapie in Abständen von mehreren Wochen bis Monaten durch. Dazu benutzte er entweder Sonden oder den Kollmann - Dilatator. DONOGHUE wählte das gleiche Operationsprinzip. Nur benutzte er zur Dilatation Bougie à Boules (7). LYON und Mitarbeiter führten im Gegensatz zu DAVIS die Dilatationsbehandlung nur als einmalige Maßnahme durch (27). Ziel war eine Rupturierung der im distalen Urethralbereich vorhandenen fibrösen Ringstruktur. Dazu war bei den von ihnen behandelten Kindern in der Regel eine Aufdehnung auf 28 bis 32 Charrière nötig. Zudem mußte der Eingriff auf Grund seiner Schmerzhaftigkeit in Allgemeinanästhesie vorgenommen werden. Neben der Dilatation erfreute sich auch die externe Meatotomie einer relativen Beliebtheit. BRANNAN spaltete hierzu über einer in die Urethra eingeführten Sonde den Meatus durch zwei laterale Schnitte (3).

MOORMANN weitete diese Technik zur submukösen distalen Urethrotomie aus (30). Dazu wurde die distale Harnröhre mit einem Knopfbougie vorgezogen und von außen lateral inzidiert.

Das gebräuchlichste Verfahren stellt die interne Urethrotomie dar. KERR spaltete mit dem Urethrotom nach Otis die Urethra in ihrem gesamten Verlauf bei 7° (22). Ziel war eine Erweiterung auf 30 bis 34 Charrière bei Kindern und 40 bis 45 Charrière bei erwachsenen Frauen. War dies damit noch nicht zu erreichen, schloß er in gleicher Sitzung Inzisionen bei 3° und 12° an. McLEAN wählte ein nahezu identisches Vorgehen (29). Um eine postoperative Weite von mehr als 40 Charrière zu erreichen, setzte er den ersten Schnitt bei 9°. Bei Bedarf wurde das Vorgehen wie bei KERR noch auf zwei weitere Inzisionen bei 3° und 12° ausgeweitet. In gleicher Weise gingen HALVERSTADT (14), KEITZER (21) und LIPSKY (37) vor. Auch in der vorliegenden Studie wurde die Urethralerweiterung durch die interne Urethrotomie erreicht. Allerdings waren hier in der Regel 2 Schnitte bei 11° und 1° ausreichend, um eine Weite von 40 Charrière zu erzielen.

Als aufwendigstes Verfahren zur Urethralerweiterung schlug RICHARDSON (35) eine von ihm als External Urethroplasty bezeichnete Operationstechnik vor. Zuerst wurde dazu eine Stahlsonde des Kalibers 30 Charrière in die distale Urethra eingeführt. In der Regel war dies erst nach Durchführung einer externen Meatotomie bei 6° möglich. Danach durchtrennte er die vordere Vaginalschleimhaut, vom hinteren Eck des Meatus ausgehend, 12 mm nach proximal. Die Schleimhaut klappte er beidseits nach lateral, präparierte die hintere Portion des die distale Urethra umgebenden Bindegewebsrings frei und entfernte daraus einen keilförmigen Block, ohne die Urethralschleimhaut zu verletzen. Wertet man die aufgeführten Techniken, so erlauben Meatotomie, submuköse distale Urethrotomie und External Urethroplasty nur eine therapeutische Beeinflussung der distalen Urethralabschnitte. Proximale Verengungen bleiben dabei unberücksichtigt. Die dilatatorische Behandlung weist diesen Mangel nicht auf. Jedoch erscheint es zumindest fraglich, ob durch alleinige Dehnung eine dauerhafte Erweiterung erzielt werden kann. Nicht zuletzt darin dürfte wohl der Grund liegen, daß DAVIS (6) seine Patientinnen oft mehrmals dieser Therapie unterziehen mußte. Zudem benötigt eine einmalige Dehnung der Harnröhre auf extreme Weiten, wie von LYON vorgeschlagen, auf Grund der Schmerzhaftigkeit eine

Kurznarkose, so daß sie auch darin gegenüber der internen Urethrotomie keinen Vorteil aufweisen kann. Letztere erscheint unter diesen Gesichtspunkten am geeignetsten, eine gleichmäßige, dauerhafte und stufenlose Erweiterung der Urethra zu gewährleisten. Die Befürchtung, durch dieses Vorgehen Strikturen auslösen zu können, erscheint nicht gerechtfertigt, insbesondere wenn in den ersten postoperativen Wochen, wie in dieser Studie, eine mehrmalige Harnröhrrenkalibrierung an die Operation angeschlossen wird.

3.1.3) Ergebnisse

Vergleicht man die an Frauen mit Neigung zu bakteriellen Harnwegsinfekten in der Literatur angegebenen Erfolgsraten nach Harnröhren-erweiterung, so ergeben sich in der Mehrzahl Übereinstimmungen. LYON gelang es, durch Dilatation bei 152 Mädchen zwischen 0,5 und 11 Jahren innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 2 Jahren in 77 % der Fälle Infektfreiheit zu erzielen (27). Ebenso konnten KERR und Mitarbeiter bei 60 Frauen und 53 Kindern in 40 beziehungsweise 72 % eine Heilung sowie in 39 beziehungsweise 14 % einen deutlichen Rückgang der Häufigkeit von Harnwegsinfekten erzielen, nachdem sie eine interne Urethrotomie durchgeführt hatten (22). Die Versagerquote lag bei beiden Gruppen bei 12 und 14 %. Nach einer dreijährigen Beobachtungszeit mußten diese guten Ergebnisse von KERR allerdings etwas korrigiert werden (23). Bei lediglich 32 % der Erwachsenen und 55 % der Kinder hatte sich ein dauerhafter Erfolg ohne Auftreten neuer Infekte eingestellt. Bessere Ergebnisse mit der internen Urethrotomie erzielten HALVERSTADT und Mitarbeiter bei 106 Mädchen im Alter von 1,5 bis 15 Jahren (14). Sie teilten ihre Patientinnen in drei unterschiedliche Therapiegruppen auf, die sie jeweils ein Jahr lang nach der Operation beobachteten. In Gruppe 1, die nur über drei Monate hinweg antibiotisch behandelt wurde, trat bei 71 % ein Rezidiv auf. Gruppe 2, bei der eine zweiwöchige Antibiotikatherapie mit einer Urethrotomie kombiniert worden war, zeigte hingegen nur noch eine Rezidivquote von 41 %. Mit 10 % am niedrigsten war die Versagerquote in Gruppe 3, bei der in Abweichung zu Gruppe 2 die medikamentöse Therapie auf drei Monate ausgedehnt worden war. Auch KEITZER erreichte bei 73 % seiner Frauen nach der internen Urethrotomie Infektfreiheit sowie bei 12 % eine Besserung der Symptomatik (21). Jedoch machte er keine Angaben über Art und Dauer der postoperativen Beobachtungszeit. McLEAN dehnte den Nachuntersuchungszeitraum seiner Studie auf maximal 2 Jahre aus. 18 der

100 an der Studie teilnehmenden Frauen konnten postoperativ nicht weiter verfolgt werden. Bei 32 Patientinnen, die über einen Zeitraum von 1 bis 2 Jahren hinweg kontrolliert wurden, waren 63 % beschwerdefrei und weitere 13 % gebessert. Ähnlich fiel dieses Ergebnis mit 54 % beziehungsweise 24 % bei den restlichen 50 Teilnehmerinnen, die lediglich 3 bis 12 Monate beobachtet worden waren, aus (29). Maßgebende Kriterien für die Bestimmung der Erfolgsrate waren hierbei sowohl die Infektfreiheit als auch die Besserung der individuellen subjektiven Symptomatik. Kritisch muß jedoch angemerkt werden, daß trotz einer präoperativen Teilung des Patientenguts in Frauen mit Harnwegsinfekt oder unspezifischen dysurischen Beschwerden die Erfolgsrate für beide Gruppen nur gesammelt angegeben wurde. Mittels externer Meatotomie erzielte Erfolgsraten bewegten sich interessanterweise ebenfalls in den bisher genannten Bereichen. BRANNAN konnte bei 85 % der so von ihm behandelten Mädchen eine Heilung oder einen Rückgang der bakteriellen Infekte erreichen (3). MOORMANN, der diese Technik auch bei erwachsenen Frauen anwandte, ermittelte bei Kindern und Frauen im folgenden sechsmonatigen Beobachtungszeitraum eine Erfolgsquote von 70 % (30). Obwohl er ein gemischtes Patientengut (sowohl Patientinnen mit Harnwegsinfekten als auch mit unspezifischen Dysurien) in die Studie aufgenommen hatte, stellte auch er das Ergebnis gesammelt dar, da er die infravesikale Obstruktion als Ursache beider Krankheitsbilder interpretierte. Mit der von RICHARDSON angewandten, ebenfalls nur den distalen Urethralbereich erweiternden External Urethroplasty wird laut Operateur sogar in 90 % der Fälle eine Besserung erzielt. Seine Arbeit umfaßt 300 Patientinnen. 121 hatten vorher an rekurreierenden Infekten, die restlichen 279 Patientinnen an Dysurien ohne Erregernachweis gelitten. Leider machte RICHARDSON keine Angaben über Art, Dauer und Umfang seiner Nachuntersuchungen (35). Wie bei MOORMANN wurde auch hier, obwohl ein heterogenes Patientengut vorlag, bei der Auswertung nur ein Sammelergebnis publiziert. Im Gegensatz dazu trennte LIPSKY beide Krankheitsbilder sowohl präoperativ als auch in der Auswertung der Besserungsraten nach Harnröhren-erweiterung durch die interne Urethrotomie (37). Von 20 wegen rekurreierender Blaseninfekte in die Studie aufgenommener Frauen blieben in den zwei Jahren nach dem Eingriff 55 % infektfrei, weitere 18 % erkrankten nicht mehr so häufig wie vor der Operation. Unter der Diagnose Reizblase oder Urethralyndrom nahm er weitere

22 Frauen in die gleiche Studie auf. Auch diese Gruppe zeigte nach dem Eingriff in 73 % eine Besserung ihres Befindens. Diese Erfolgsrate gleicht weitgehend dem von DAVIS nach Harnröhrendilatation von Frauen mit Urethralyndrom angegebenen Wert von 67 % (6). In der vorliegenden Studie konnte dieser Wert jedoch nicht erreicht werden. Nur 3 der 10 Frauen mit Urethralyndrom zeigten postoperativ, nachdem die Nachbehandlung abgeschlossen war, vollständige Beschwerdefreiheit. Bei weiteren 3 Frauen konnte ein deutlicher Rückgang der Symptome erreicht werden, wohingegen die restlichen 4 Patientinnen auf die Therapie nicht ansprachen. Einschränkend muß allerdings die diesem Wert zu Grunde liegende geringe Fallzahl genannt werden. Bezüglich der Erfolge bei Neigung zu bakteriellen Harnwegsinfekten ergab sich hingegen keine Differenz. Von den 18 dieser Gruppe zugeordneten Frauen trat bei 13 (72 %) keine erneute Infektion auf. Da bei 4 der 5 auch postoperativ an einem Infekt erkrankten Frauen dieser unmittelbar nach dem Eingriff auftrat, und danach kein weiterer Infekt mehr zu beobachten war, bleibt allerdings zu diskutieren, ob nicht zumindest bei einem Teil der Frauen die Erkrankung durch den Eingriff und die dazu notwendigen Manipulationen ausgelöst wurde.

Die bisher zitierten Autoren sowie die eigenen Studienergebnisse erlauben jedoch nicht die Schlußfolgerung, daß die mit Urethralerweiterung zu erzielenden therapeutischen Erfolge keine Kritiker gefunden hätten. Dazu sind die Autoren der im Folgenden anzuführenden Studien zu rechnen. So teilten WEIN und Mitarbeiter (52) 402 Mädchen, die alle an rekurrierenden Harnwegsinfekten litten, und keine organische Fehlbildung aufwiesen, in zwei verschiedene therapeutische Behandlungsgruppen ein. Dabei unterschied sich Gruppe 1, die nur antibiotisch behandelt worden war, mit 65 % Beschwerdefreiheit über ein Jahr hinweg nicht wesentlich von Gruppe 2 mit 77 %, obwohl bei dieser neben der Chemotherapie zusätzlich eine Dilatation der Urethra durchgeführt worden war. Einschränkend führten die Autoren allerdings an, daß in Gruppe 2 auch Patientinnen aufgenommen worden waren, die in ihrer Vorgeschichte bereits erfolglos nur antibiotisch therapiert worden waren. Statistisch sicherer ist die von KAPLAN (17) vorgelegte Blindstudie über 63 Mädchen. Alle wiesen in ihrer Anamnese mindestens zwei dokumentierte Harnwegsinfekte auf. Kinder mit Fehlbildungen der Harnwege waren zuvor ausgeschlossen worden. Alle Mädchen erhielten über drei Monate hinweg eine anti-

mikrobielle Medikation. Das weitere Vorgehen erfolgte unterschiedlich. Bei 19 der Gruppe 1 zugeordneten Kindern wurde zusätzlich die Urethra auf 30 Charrière aufdilatiert. Die von LYON beschriebene und auch von ihm bei der Kalibrierung bemerkte distale Harnröhrenverengung rupturierte üblicherweise bei 22 bis 24 Charrière. 21 Patientinnen der Gruppe 2 wurde mittels der internen Urethrotomie die Harnröhre auf ebenfalls 30 Charrière erweitert, wozu ein singulärer Schnitt bei 12° ausreichte. Gruppe 3 mit 19 Patientinnen erhielt keine weitere Therapie. In der 18 Monate umfassenden postoperativen Beobachtungszeit blieben in Gruppe 1 und 3 jeweils 26 % beschwerdefrei, in Gruppe 2 nur 14 %. Die Erfolgsquoten lagen somit in allen Fällen deutlich unter den bisher angegebenen Heilungsraten. Es bestand kein Unterschied zwischen rein konservativer und zusätzlicher operativer Therapie. In gleicher Weise äußerten sich auch HENDRY und Mitarbeiter (15) in einer Studie über 22 Mädchen mit Zystitiden. In einem Vergleich von alleiniger Antibiotikamedikation und zusätzlicher Dilatation der Urethra ergab sich kein Unterschied bezüglich des Therapieerfolgs oder des Neuauftretens der Erkrankung. Bekräftigt wurden diese Studien durch eine von BUSCH publizierte Arbeit (4). 39 Frauen mit rekurrierenden Zystitiden wurden einer internen Urethrotomie nach Otis unterzogen und damit die Harnröhre auf 32 bis 35 Charrière erweitert. Alle teilnehmenden Frauen waren bis zu 2 Jahre vor und nach dem Eingriff in seiner Ambulanz beobachtet worden. Als Kriterium für den Erfolg der Operation benützte er die Häufigkeit des Auftretens bakterienpositiver, d. h. mehr als 10⁵ Bakterien enthaltender Urinkulturen vor und nach dem Eingriff. Prä- und postoperativ war dies bei jeweils 60 % aller untersuchten Urinkulturen der Fall. Subjektive Beschwerden wurden hierbei nicht erfaßt. Eine günstige Beeinflussung der Häufigkeit des Auftretens von Harnwegsinfekten durch die Urethrotomie sahen die Untersucher damit als nicht gegeben an. Sie kamen zu dem Schluß, daß weder der häufig zu beobachtende, als distale urethrale Stenose interpretierte Kalibersprung der Harnröhre noch eine etwaige spastische Kontraktion des mittleren Urethralsegments für das Auftreten von Harnwegsinfekten verantwortlich zu machen sei. Leider stellten die Verfasser keinen Vergleich der jeweils neu auftretenden Infekte des unteren Harntrakts an, sondern ermittelten die Anzahl positiver oder negativer Urinkulturen. Damit wird das Studienergebnis stark von der Zahl der entnommenen Proben beeinflusst und

die Möglichkeit, eine Zystitis mehrfach zu erfassen, nicht ausgeschlossen. Zudem erscheint die Wertung positiver Urinkulturen als alleiniges Symptom für eine bakterielle Zystitis zumindest problematisch.

Versucht man, im Vergleich der Ergebnisse nach operativer Harnröhren-erweiterung eine abschließende Wertung, so muß festgehalten werden, daß sich keine einheitliche Meinung durchsetzen konnte. Ein wesentlicher Grund für die zum Teil sehr differierenden Ergebnisse liegt allerdings in den bei den einzelnen Autoren höchst unterschiedlich angegebenen Bedingungen für einen Therapieerfolg. Dies zeigt sich in den stark variierenden postoperativen Beobachtungszeiten zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren ebenso wie in dem jeweiligen Umfang der Nachuntersuchungen. Insbesondere bei zunehmender Ausdehnung der postoperativen Beobachtungszeit muß auch mit einer Abnahme der Rate gänzlich beschwerdefreier Patientinnen gerechnet werden, worauf insbesondere KERR (23) hinwies. Auch in der vorliegenden Studie konnte bei einer Patientin, nachdem sie ein Jahr lang infektfrei gewesen war, nach 18 Monaten eine derartige Beobachtung gemacht werden. Trotzdem darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß die Zahl der Autoren, die über positive Erfahrungen berichten, die eigene Studie eingeschlossen, überwiegt, auch wenn die Urethralerweiterung offensichtlich keinen vollständigen Schutz vor weiteren Infekten bewirken kann (siehe Tabelle 8, Seite 26).

3.1.4) Indikationsstellung in Relation zur physiologischen Harnröhrenweite

Betrachtet man die Grenzwerte für Urethralweiten, die, eine Beschwerdesymptomatik vorausgesetzt, als Indikation zur operativen Erweiterung vorgeschlagen werden, so kann hierbei keine genaue Zahl genannt werden. STEVENS ging von einem Wert von 28 French Units (Charrière) bei erwachsenen Frauen aus (46). LYON und Mitarbeiter sahen eine Verengung als gegeben an, wenn bei Kindern je nach Alter Harnröhrenweiten zwischen 20 und 30 Charrière sowie bei Frauen unter 40 bis 45 Charrière gefunden wurden (26, 27). Auch KERR bezog sich bei seinen Untersuchungen auf die von LYON angegebenen Werte, zumal er die Erfahrung machte, daß selbst Frauen mit präoperativen Weiten von 30 und mehr Charrière sowie Kindern mit Weiten von 16 bis 18 Charrière durch eine Erweiterung der Urethra geholfen werden konnte (22). McLEAN interpretierte selbst bei Kindern Weiten unter

Tabelle 8: Erfolgsraten nach Urethralerweiterung

Autor	Patientengut	Diagnose	Operationsmethode	Besserungsrate
1) D.M. DAVIS	169 Frauen	dysurische Reizblase	Dilatation	67 %
2) R.P. LYON	152 Mädchen	Zystitis	Dilatation	77 %
3) W.S. KERR	60 Frauen	Zystitis	int. Urethrotomie	32 %
	53 Kinder	Zystitis	int. Urethrotomie	55 %
4) D.B. HALVERSTADT	106 Mädchen	Zystitis	int. Urethrotomie	59 - 90 %
5) W. KEITZER	800 Frauen	Zystitis	int. Urethrotomie	75 %
6) P. McLEAN	100 Frauen	Zystitis oder dysurische Reizblase	int. Urethrotomie	63 %
7) W. BRANNAN	189 Mädchen	Zystitis	ext. Meatotomie	85 %
8) F.H. RICHARDSON	300 Frauen	Zystitis oder dysurische Reizblase	ext. Urethroplastik	90 %
10) H. LIPSKY	22 Frauen	dysurische Reizblase	int. Urethrotomie	73 %
	20 Frauen	Zystitis	int. Urethrotomie	73 %
11) J.B. GRAHAM	191 Mädchen	Zystitis	Dilatation	61 %
12) A.J. WEIN	402 Mädchen	Zystitis	Dilatation	77 %
13) G.W. KAPLAN	19 Mädchen	Zystitis	Dilatation	26 %
	21 Mädchen	Zystitis	int. Urethrotomie	14 %
14) R. BUSCH	39 Frauen	Zystitis	int. Urethrotomie	0 %
15) W.F. HENDRY	22 Mädchen	Zystitis	Dilatation	0 %
16) eigene Studie	18 Frauen	Zystitis	int. Urethrotomie	72 %
	10 Frauen	dysurische Reizblase	int. Urethrotomie	60 %

30 Charrière als operationsbedürftige Stenosen (29). In jüngerer Zeit reduzierte sich dieser Wert wieder etwas. Die durchschnittliche Harnröhrenweite der von KEITZER einer Operation zugeführten Patientinnen betrug 24,9 Charrière (21). DONOGHUE betrachtete erst Weiten von weniger als 26 bis 28 Charrière als echte Verengungen, nachdem er obige Zahlen an 50 urologisch gesunden Frauen ermittelt hatte (7). Daneben benützte er als weiteres Entscheidungskriterium für eine infravesikale Obstruktion die Messung der Urinflußrate. Als Referenzwert diente eine Flußrate von 24,3 ml/sec, die SMITH (41) an gesunden Probandinnen ermittelt hatte. Etwas enger faßte LIPSKY hierin den pathologischen Bereich. Für ihn war eine Obstruktion erst ab Werten unter 15 ml/sec gegeben (25), wobei er als normales Urethralkaliber ebenfalls die von DONOGHUE angegebenen Werte zu Grunde legte. Die in der vorliegenden Studie bei den Patientinnen präoperativ gemessenen Weiten bewegten sich mit einem durchschnittlichen Wert von 22,2 Charrière deutlich unter diesem Bereich. Lediglich eine Patientin wies präoperativ eine Weite von 27 Charrière auf.

Auf Grund aktueller Messungen der physiologischen Harnröhrenweite der Frau erscheint es jedoch fraglich, ob die genannten Weiten, die eigene Studie eingeschlossen, als Stenosen bezeichnet werden können. Erwähnenswert ist hier zunächst die Arbeit von GRAHAM (13). Auch er fand in seinem Krankengut von 191 Mädchen im Alter von 2 Wochen bis 14 Jahren mit Harnwegsinfekten meist den von LYON beschriebenen distalen Kollagenring. Nach Dilatation auf 30 Charrière konnte in 61 % der Fälle Infektfreiheit erreicht werden. Darüber hinaus verglich GRAHAM die gemessenen Urethralweiten seiner Patientinnen mit denen einer Kontrollgruppe von 76 urologisch unauffälligen Mädchen gleicher Altersverteilung. Auch bei diesen war der von LYON beschriebene distale Kalibersprung in der Harnröhre nachweisbar. Bei Patienten- und Kontrollgruppe betrug die Harnröhrenweite im Mittel unter 5 Jahren 16 und zwischen 5 und 14 Jahren 18 Charrière. Auch die Standardabweichungen verhielten sich annähernd gleich. Deshalb kam der Verfasser zu dem Ergebnis, daß der "LYON'S Ring" eine normale anatomische Struktur darstellt. Unterstützt wurden diese Beobachtungen durch IMMERGUT und Mitarbeiter, die bei Mädchen, die wegen nicht urologischer Erkrankungen einem Eingriff unter Allgemeinnarkose zugeführt wurden, die Weite von distaler Harnröhre und Meatus Urethrae bestimmten (16) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Urethralweiten bei Kindern

Jahre	Meatus (Ch)	distale Urethra (Ch)
2	14	14
4	16	14
6	16	16
8	16	16
10	20	20
12	22	20
14	24	24
16	26	26
18 - 20	26	24

Die Daten von 136 Mädchen liegen der Studie zu Grunde. Bei 92 Mädchen hatten Meatus und distale Urethra die gleiche Weite, bei 11 Mädchen stellte sich der Meatus enger dar, während bei 33 Mädchen die distale Harnröhre das kleinste Kaliber aufwies. Eine von UEHLING über die normale Harnröhrenweite der Frau veröffentlichte Studie ergab ein weitgehend ähnliches Ergebnis (51). Die Studie umfaßt 250 Probandinnen. 95 % der Frauen wiesen Harnröhrenweiten zwischen 18 und 28 Charrière auf. Der Mittelwert betrug 22 Charrière mit einer Standardabweichung von ± 2 Charrière. Bei keiner Probandin war bisher ein Harnwegsinfekt aufgetreten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Urethralkaliber bei Frauen

Jahre	Urethralkaliber (Ch)			
	minimal	maximal	Mittelwert	Standardabweichung
20 - 30	18	24	22	1,4
30 - 40	18	28	22,7	2,9
40 - 50	14	32	22,3	2,7
50 - 60	16	30	22,3	3,2
60 - 70	14	28	22,3	2,9
70 - 80	14	28	22	3,1
80 - 90	18	32	21,3	3,3

Somit wird deutlich, daß die in den bisher erwähnten Arbeiten als Stenosen interpretierten Harnröhrenweiten durchaus der physiologischen Norm entsprechen. Nur in seltenen Fällen dürfte eine wirk-

liche Enge vorgelegen haben. Folglich wurde bei den bisher beschriebenen operativen Vorgehensweisen in den meisten Fällen ein normal weites Urethralkaliber über das physiologische Maß hinaus erweitert. Angesichts dieser Tatsache muß man sich die Frage stellen, welche Mechanismen für die trotzdem mit Maßnahmen zur Urethralerweiterung zu erzielenden Erfolge verantwortlich sein könnten.

3.2) Nachweisbare Auswirkungen der Urethralerweiterung

3.2.1) Verbesserung der Strahlstärke

Physikalisch gesehen hat der jeweilige Durchmesser eines von einer Flüssigkeit durchströmten Rohres einen wesentlichen Einfluß auf die vorhandene Stromstärke. Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ist die vorhandene Stromstärke direkt proportional der 4. Potenz des Rohr- oder Gefäßradius. Somit haben bereits sehr kleine Kaliberschwankungen einen großen Einfluß auf die bei konstantem Druck mögliche Stromstärke, vorausgesetzt, es handelt sich um eine laminare Strömung (1). RITTER und Mitarbeiter kamen jedoch bei ihren an der weiblichen, normal weiten Urethra durchgeführten Fluß- und Druckmessungen zu dem Ergebnis, daß hier bereits physiologischerweise eine turbulente Urinströmung vorliegen muß (36). Sie errechneten als Reynold'sche Zahl Werte von 3000 und mehr. Diese dimensionslose Zahl gilt als Maß für das Umschlagen einer laminaren in eine turbulente Strömung. Sie wird durch folgende Beziehung ermittelt (1):

$$Re = \frac{\bar{u} \cdot d}{\nu}$$

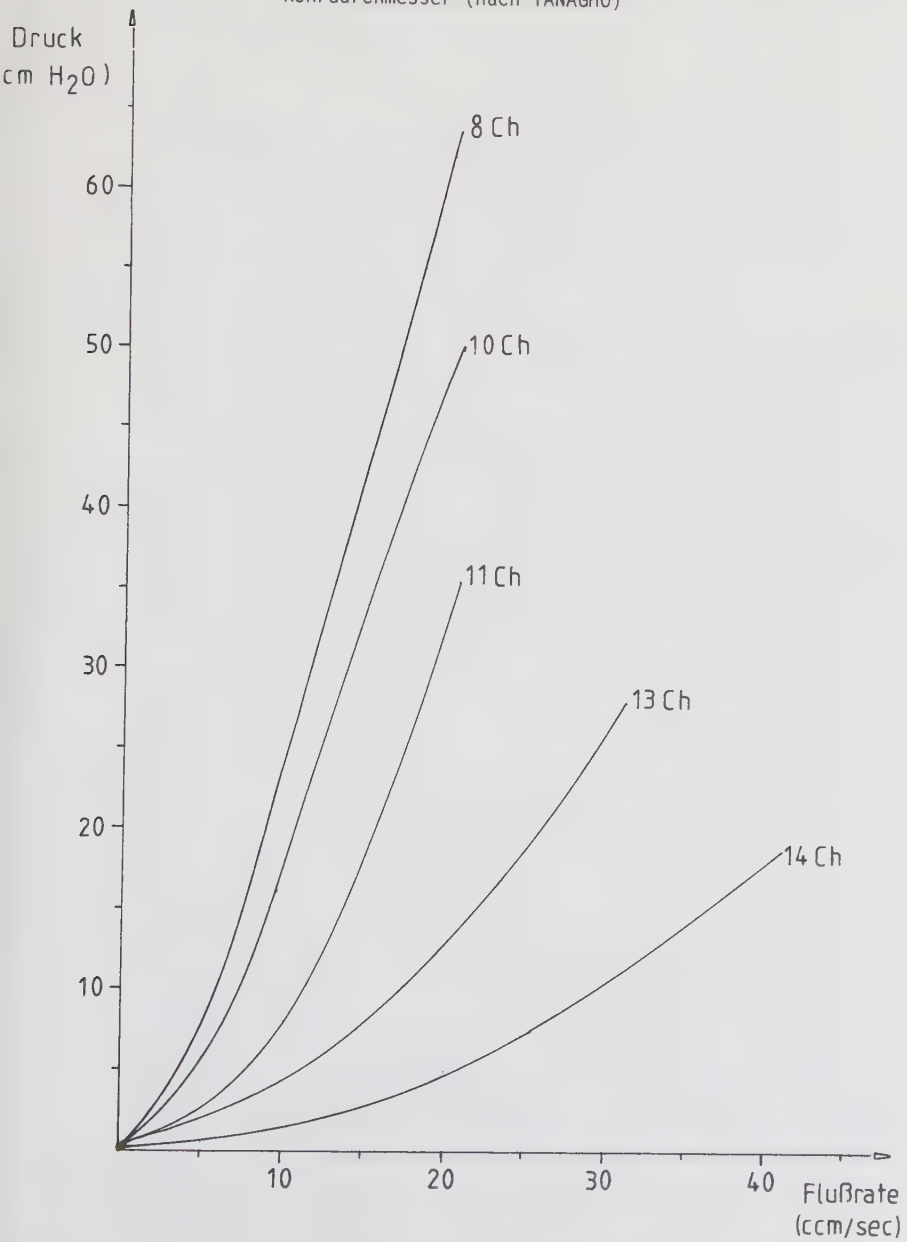
$\bar{u}$ = mittlere Geschwindigkeit
 d = Rohrdurchmesser
 ν = kinematische Viskosität =
Viskosität/Massendichte

Sobald die Reynold'sche Zahl den Grenzwert von 2300 überschritten hat, geht eine vorher laminare in eine turbulente Strömung über. Sie durchfließt nun nicht mehr in parallel zueinander und zur Rohrwand verlaufenden Schichten sondern ungeordnet und Wirbel bildend das Gefäß oder in unserem speziellen Fall die Urethra. Daß dies strömungstechnisch eine Widerstandserhöhung bedeutet, zeigt folgender einfache Vergleich. Ist bei laminaren Strömungsverhältnissen der aufgewendete Druckgradient Δp direkt proportional dem sich ergebenden Flow $\dot{V}$ ($\dot{V} \sim \Delta p$), so gilt diese Beziehung bei turbulenter Strömung nur noch für die Quadratwurzel des anfallenden Druckunter-

schiedes ($\dot{V} \sim \sqrt{\Delta p}$). Um eine Verdopplung der Stromstärke zu erreichen, muß jetzt ein viermal höherer Druck aufgewendet werden (40). Aber auch bei turbulenter Strömung bringt eine Erweiterung des Rohr- oder speziell hier des Urethraldurchmessers eine beachtliche Flußerleichterung. Dies konnte TANAGHO auf einfache Weise mit einer dem unteren weiblichen Harntrakt bei Kindern angepaßten Versuchsanordnung demonstrieren. Er benützte für seinen Versuch 5 bis 7 cm lange Gummischläuche mit Durchmessern von 8 bis 14 Charrière und ermittelte die anfallenden Druckwerte bei jeweils konstantem Durchfluß. Um einen Durchfluß von 20 ccm/sec zu erzielen, waren bei einem Kaliber von 8 Charrière 62 cm H₂O Druck nötig, während bei 14 Charrière für den gleichen Durchfluß nur noch 5 cm H₂O als Druck aufgewendet werden mußten (50) (siehe Abbildung 4, Seite 31). Ebenso wie das absolute Lumen eines Rohres können aber auch abrupte Kaliberschwankungen eine erhebliche Widerstandserhöhung bewirken. Um dies nachzuweisen, bestimmte TANAGHO an einem Gummischlauch von 10 Charrière in der gleichen Versuchsanordnung mit und ohne Einlaßtrichter Durchfluß und Druck (50). Ohne Zwischenschaltung des Trichters, also bei unmittelbarem Übergang des weiten Vorratsgefäßes in den engen Schlauch, war bei einem Fluß von 20 ccm/sec ein um 50 % höherer Druck zu verzeichnen als mit Einlaßtrichter (75 cm H₂O gegenüber 50 cm H₂O).

Derartige Kaliberschwankungen befinden sich auch in der weiblichen Urethra. Mittels mehrerer histologischer Schnitte konnten LYON und Mitarbeiter (27) nachweisen, daß es für die klinisch ermittelte, als distale Harnröhrenenge bezeichnete Kaliberschwankung der Urethra ein anatomisches Korrelat gibt. Sie fanden in direkter Fortsetzung der inneren Längs- und äußeren Querschicht der Urethralmuskulatur eine das Lumen einengende bindegewebige Ringstruktur. Bezüglich der entwicklungsgeschichtlichen Genese gingen sie hierbei von der Annahme aus, daß sich dieser fibröse Ring in der Regel an dem Punkt ausbilde, wo in der Embryonalzeit Plattenepithel der Vagina und Übergangsepithel der Urethra aufeinanderträfen. Daß MOORMANN gerade diesem Kalibersprung wesentlich mehr Bedeutung als dem absoluten Harnröhrenkaliber zumaß (30), wird unter Berücksichtigung der geschilderten Strömungsverhältnisse nun verständlich.

Abbildung 4: Druck in Relation zum Durchfluß bei zunehmendem
Rohrdurchmesser (nach TANAGHO)



Auch die von KERR gemachte Beobachtung, daß selbst Frauen mit präoperativen Urethralweiten von 30 und mehr Charrière von einer Harnröhrenerweiterung profitierten, erscheint unter diesem Gesichtspunkt erklärbar (22). Daß eine Erweiterung der Urethra und eine Beseitigung vorhandener Kalibersprünge nicht nur in theoretischen Versuchsanordnungen sondern auch am Patienten nachweisbar sind, verdeutlichen nicht zuletzt die Urinflußmessungen von LIPSKY an seinen Patientinnen vor und nach Durchführung der internen Urethrotomie. 65 bis 75 % der Frauen wiesen nach Eingriffsdurchführung einen erheblich verbesserten Urinflußwert auf (37).

3.2.2) Beeinflussung urethraler Restharmengen

Nach HALVERSTADT kann mit der Anwendung der internen Urethrotomie jedoch noch eine weitere wichtige Verbesserung erreicht werden. Als Folge der günstigeren Urodynamik kommt es auch zu einer restharnfreien Entleerung bei der Miktion (14). Gemeint sind hier weniger klinisch auffällige Restharmengen von 50 ml und mehr sondern vielmehr die häufig nur im Miktionszystourethrogramm sich im Urethralbereich und Blasenhals darstellenden wenigen Milliliter Urin. Verständlich wird die Bedeutung dieser geringen Mengen für die Auslösung einer Zystitis durch Tierversuche. CORRIERE und Mitarbeiter (5) brachten in die distale Urethra von Hunden mit Technetium markierte Schwefelkolloide ein. Bei 35 % der Tiere konnten Spuren dieser Partikel nach der Miktion mittels suprapubischer Punktion nachgewiesen werden. Wurde die Blase, während sich die Tiere in Narkose befanden, mittels des Handgriffs nach Credé entleert, blieb der Nachweis negativ. Diesen Effekt führten die Untersucher darauf zurück, daß am Ende der Miktion der Urethralverschluß nicht von proximal nach distal erfolgt, sondern sich von dem in Urethralmitte befindenden Verschlußapparat aus nach proximal und distal ausbreitet. Dadurch werden, sofern sich am Ende der Miktion noch wenige Milliliter Urin in der Urethra befinden, diese durch den Verschlußmechanismus zum Teil zurück in die Blase befördert. Der hier beschriebene Verschlußmechanismus ist auch beim Menschen wirksam. Dies zeigen die Experimente der gleichen Untersucher an 15 Probandinnen (5). Bei diesen war ein intravesikal eingebrachter Farbstoff auch noch nach mehrmaliger Miktion nachweisbar. Genauer wurde dieser retrograde Transport von Urin in die Blase am Ende der Miktion von MAYO und Mitarbeitern untersucht (28). Auch sie experimentierten mit Hunden, bei denen allerdings vorher urodynamisch die Ent-

fernung des Sphinkters vom Blasenauslaß und distalen Urethralende ausgemessen worden war. Wurden nun den Tieren als Testpartikel die-
nende radioaktiv markierte E.coli-Bakterien nur distal der durch
den Sphinkter gebildeten "midurethral high pressure zone" in die
Urethra eingebracht, waren nach der Spontanmiktion bei 27 % der
Hunde markierte Bakterien in der Blase nachweisbar. Dieser Prozent-
satz stieg auf 73 %, wenn die Bakterien auch direkt in den urethra-
len Sphinkterbereich inokuliert wurden. Damit ermöglichen die be-
schriebenen Experimente zwei wesentliche Schlußfolgerungen. Zum
Einen werden bereits in der Blase sich befindende Bakterien durch
die Miktion nicht vollständig entfernt, sondern ein kleiner Teil
auf Grund des retrograden Verschlußmechanismus in die Blase zurück-
befördert, auch wenn nach klinischen Gesichtspunkten eine restharn-
freie Miktion erfolgte. Auf Grund des gleichen Mechanismus sowie
wohl auch durch die bestehende Wirbelbildung im Rahmen der turbu-
lenten Strömung können zum Anderen Bakterien, die sich auf ihrem
aszendierenden Weg bereits in der Urethra festgesetzt haben, in die
Blase gelangen. Eine durch die Verbesserung des Flusses bedingte
Verringerung oder Beseitigung der postmiktionalen urethralen Rest-
harmengen sowie eine durch die Beseitigung von abrupten Kaliber-
sprüngen herabgesetzte Wirbelbildung können damit durchaus die aus-
schlaggebenden Mechanismen für den Erfolg harnröhrenerweiternder
Methoden sein. Die Überführung der turbulenten in eine laminare
Urinströmung dürfte jedoch, die Richtigkeit der schon erwähnten
Berechnungen von RITTER vorausgesetzt, auch damit nicht zu errei-
chen sein.

3.3) Ätiologie rekurrerender Zystitiden

3.3.1) Pathogene Introitusbesiedlung auf Grund erhöhter bakterieller Adhäsion

Zwar können die obig geschilderten Beobachtungen zum Miktionsablauf
eine Erklärung dafür bieten, daß eine Harnröhrenerweiterung einen
Erfolg in der Rezidivprophylaxe der Zystitis bringen kann. Für die
unterschiedliche Inzidenz der jeweiligen Frauen, an einer Zystitis
zu erkranken, tragen die dargestellten Gegebenheiten zum Miktions-
ablauf sowie auch die Weite der Harnröhre und deren Kaliberschwan-
kungen wenig bei, da keinerlei Abweichungen der Patientinnen vom
Normalkollektiv gefunden werden konnten und damit diese als physio-
logisch und nicht pathologisch angesehen werden müssen. Dies spie-
gelt sich auch in der Tatsache wieder, daß es in unserer Studie

nicht gelang, eine positive Korrelation zwischen präoperativer Harnröhrenweite und Beschwerdebild herzustellen. Die unterschiedliche Neigung, eine Zystitis zu erwerben, muß deshalb auf andere, zum Großteil von mikrobiologisch orientierten Forschern erarbeitete Faktoren zurückgeführt werden. Die Beobachtung, daß der Erreger einer Zystitis oder asymptomatischen Bakteriurie meist auch in den Kulturen von Vaginal- und Analabstrich nachweisbar ist, bestätigten die mikrobiologischen Ergebnisse auch dieser Studie. Bei allen Frauen, die Patientinnen mit Bakteriurie eingeschlossen, waren die im Urin beziehungsweise in den Abstrichen von Urethra und Vagina gefundenen Keime auch im Analabstrich wiederzufinden. Die Häufigkeit potentiell pathogenen Keimwachstums nahm mit zunehmender Entfernung der untersuchten Körperregion vom Analbereich ab. Konnten vaginal in 38 % der Fälle eine vom Normbefund abweichende Bakterienflora gefunden werden, so sank dieser Wert urethral auf 33 % und im Urin auf 19 % ab. Dies unterstreicht die These des aufsteigenden Infektionsweges bei der Genese der Zystitis, wobei die Bakterienflora der Analregion als Keimreservoir zu gelten hat. Auch bezüglich der Keimverteilung und der Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Bakterienarten im Introitusbereich konnten weitgehend mit den Literaturergebnissen übereinstimmende Zahlen gewonnen werden. Auch die Beobachtung, daß Patientinnen mit Neigung zu Harnwegsinfekten auch häufiger eine potentiell pathogene bakterielle Besiedlung der Urethral- und Introitusregion aufweisen, konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. 38 % der Frauen zeigten bei der stationären Aufnahme ein derartiges Keimwachstum, während der in der Literatur für die Normalbevölkerung angegebene Prozentsatz zwischen 10 und 24 % liegt (9). Daß dieser zu beobachtende Unterschied nicht größer ausfiel, mag daran liegen, daß 10 der teilnehmenden Frauen (24 %) kurz vor der stationären Aufnahme ambulant antibiotisch behandelt worden waren. Danach ist, wie STAMEY (42) berichtet, häufig eine Sanierung des bakteriellen Mileus in Form eines Umschlags in die physiologische Bakterienflora zu beobachten. Eine pathogenetische Erklärung für dieses gehäufte pathogene Keimwachstum im Introitusbereich bieten die Ergebnisse der im Folgenden anzuführenden Forschungsarbeiten, die die Fähigkeit von Enterobakterien zur Anheftung an Schleimhautoberflächen untersuchten.

STAMEY und Mitarbeiter veröffentlichten 1977 einen Vergleich von 20 gesunden Probandinnen mit 20 Patientinnen, die alle mindestens bereits 3 Zystitiden durchgemacht hatten (10). Bei allen 40 Frauen wurden durch vorsichtiges Schaben mit einem Baumwolltupfer Vaginalzellen gewonnen und in phosphatgepufferter Lösung gewaschen, bis sie lichtmikroskopisch bakterienfrei waren. Die so vorbehandelten Zellen wurden mit E.coli-Stämmen inkubiert und danach die Zahl der angehefteten Bakterien pro Zelle bestimmt. Als Teststämme kamen 10 O-Serogruppen, die als Harnwegsinfekterreger bekannt sind, sowie 9 O-Serogruppen, die im Fäkalbereich vorkommen, ohne pathogen zu wirken, zur Anwendung. Hierbei konnte eine gegenüber den apathogenen Keimen mehr als doppelt so hohe Adhäsionsfähigkeit der als pathogen bekannten E.coli-Gruppen an die Vaginalzelloberfläche der Patientinnen beobachtet werden. Mit einem pathogenen E.coli-Stamm (O-Serogruppe 6) wurde dann die jeweilige Anlagerungsfähigkeit bei Patientinnen und unauffälligen Kontrollpersonen ermittelt. Auch hier fand sich zwischen den Kontrollpersonen mit $19,4 \pm 9,4$ Bakterien/Zelle und den Patientinnen mit $42,6 \pm 25,5$ Bakterien/Zelle ein signifikanter Unterschied. Elektronenmikroskopisch war zu erkennen, daß die Anheftung der Bakterien überwiegend im Bereich der Zelldesmosomen erfolgte. Ein zahlenmäßiger Unterschied bezüglich der Zelldesmosomen bestand jedoch bei den einzelnen Frauen nicht. Eine Korrelation der Adhäsionsfähigkeit mit dem Alter, Menstruationszyklus, Einnehmen der Antibabypille oder dem Tragen eines Intrauterinpessars konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso bestand kein Unterschied im Glykogengehalt oder vaginalen pH-Wert der einzelnen Frauen. Die Ansicht, daß der Östrogengehalt und vaginale pH-Wert keinen Einfluß auf die bakterielle Besiedlung der entsprechenden Schleimhautoberflächen haben, kann daraus wohl nicht abgeleitet werden. Allein durch die Anwendung niedrig konzentrierter, vaginal zu applizierender Östogene konnte PARSON bei Frauen in der Postmenopause eine Normalisierung der vorher bestehenden pathogenen Schleimhautbesiedlung erreichen (33). Das Auftreten erneuter Zystitiden konnte unterbunden werden. Der vorher mit Werten größer 5,2 zu hoch liegende vaginale pH-Wert fiel wieder ab in den Normalbereich (pH-Werte kleiner als 4,6).

Ähnliche Ergebnisse wie STAMEY bei Erwachsenen konnten KÄLLENIOUS und Mitarbeiter bei Mädchen im Alter von 2 bis 16 Jahren nachweisen (18). 48 gesunde Kinder und 76 Patientinnen mit Blaseninfekten

wurden in die Studie aufgenommen. Als Untersuchungsmaterial dienten durch Abstrichtechnik gewonnene Zellen aus dem Periurethralbereich. Die bakterielle Adhäsionsfähigkeit wurde sowohl in vivo als auch in vitro ermittelt. Dazu wuschen sie einen Teil des Zellmaterials nur kurzzeitig, um die nicht fest mit der Zelloberfläche verbundenen Bakterien zu entfernen, und bestimmten die verbleibende Zahl adhärenter Mikroben. Zur Durchführung des In-vitro-Testes wurden bakterienfrei gewaschene Zellen mit einem als Pyelonephritiserreger bekannten E.coli-Stamm inkubiert. Mit beiden Methoden konnte eine signifikante Differenz zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patientinnen ermittelt werden.

Daß der erhöhten bakteriellen Adhäsionsfähigkeit möglicherweise ein systemisch wirksamer, im Genotyp verankerter Defekt zugrundeliegt, demonstrierten SCHAEFFER und Mitarbeiter (38). Für ihre Arbeit benutzten sie einen als pathogen identifizierten E.coli-Stamm (Sero-Gruppe 0-18), der radioaktiv markiert wurde, was den Verzicht auf das Waschen der zu untersuchenden Zellen erlaubte. 11 gesunden Probandinnen und 24 Patientinnen mit mindestens 3 Zystitiden in der Anamnese wurden zum Versuch Epithelzellen von Mund- und Vaginalschleimhaut mittels Abstrichtechnik entnommen. Die Patientinnen hatten mit $10,1 \pm 0,9$ Bakterien/Vaginalzelle wie in den vorhergehenden Studien eine signifikant höhere Adhärenz als die Probandinnen mit $3,8 \pm 0,5$ Bakterien/Zelle. An den Zellen der Buccalschleimhaut ergaben sich weitgehend die gleichen Daten, was als Beweis dafür dienen kann, daß ein möglicher, eine erhöhte Adhäsion hervorrufender Defekt der Zelloberfläche keineswegs nur auf die Uroepithelien beschränkt bleibt. Des weiteren bestand kein Unterschied in der Patientengruppe zwischen den 9 Frauen mit einem akuten Infekt während des Experiments und den restlichen 15 zu diesem Zeitpunkt beschwerdefreien Patientinnen. Allerdings zeigte sich, daß durch eine antibiotische Prophylaxe Einfluß auf die Adhäsionsrate genommen werden kann. 11 Frauen, bei denen diese durchgeführt wurde, wiesen eine etwas geringere Bakteriendichte/Vaginalzelle auf ($8,3 \pm 1$ gegenüber $11,7 \pm 1,3$ Bakterien/Zelle bei den Frauen ohne Antibiotikaeinnahme).

3.3.2) Rezeptoren auf der Schleimhautoberfläche

Als für die zu beobachtende, vermehrte bakterielle Adhäsion verantwortliche Rezeptoren auf zellulärer Ebene werden Glykoproteine und Glykolipide diskutiert, deren für die Bindung mit dem Bakterium

verantwortliche Strukturen bereits näher erforscht werden konnten. Durch die Zugabe von D-Mannose oder deren Derivaten D-Mannitol, α -Methyl-D-Mannosid u. a. zu einem Testansatz mit Uroepithelien aus Mittelstrahlurin und radioaktiv markierten E.coli-Bakterien der Serogruppe O-18 konnten SCHAEFFER und Mitarbeiter eine konzentrationsabhängige Inhibition der Bindung zwischen Bakterien und Uroepithelien beobachten (39). Von besonderer Wichtigkeit war hierbei die Stellung der Hydroxylgruppe am C₂-Atom der inhibierenden Zuckermoleküle, da durch D-Glukose, L-Mannose und alle anderen Zucker, deren Hydroxylgruppe am C₂-Atom sich räumlich gesehen in Bezug auf D-Mannose genau auf der Gegenseite befindet, kein derartiger, inhibierender Effekt auszulösen war. Dieser Hemmeffekt erlaubt den Rückschluß, daß die Rezeptorglykoproteine an ihren Endstellen D-Mannose und ähnliche Zucker enthalten, die dann mit Bakterien in Interaktion treten können. Neben diesen Glykoproteinen konnte auch noch bei einem Glykosphingolipid, das bereits auf der Erythrozytenoberfläche als Blutgruppenmerkmal entdeckt wurde, eine adhäsive Wirkung auf E.coli-Bakterien nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um das Disaccharid α -D-Galaktosylpyranosyl-1-4 β -D-Galaktosylpyranosid, das, an Glucoseceramid gekoppelt, nicht nur auf der Oberfläche von Erythrozyten sondern auch auf Uroepithelien der Träger des Blutgruppenmerkmals P nachgewiesen werden kann. Dieses Merkmal findet sich als P₁- oder P₂-Phänotyp bei 75 beziehungsweise 25 % der Bevölkerung. KÄLLENIUS und Mitarbeiter (19) konnten durch einen Vergleich von 9 Trägern des sehr seltenen Merkmals $\bar{p}$, die dieses Glykolipid nicht besitzen (in Västerbotten in Schweden sind ungefähr 30 $\bar{p}$ -Individuen bekannt), mit 9 P₁- und P₂-Trägern einen deutlichen Unterschied im bakteriellen Adhäsionsverhalten demonstrieren. Drei aus dem Urin von an Pyelonephritis erkrankten Patienten gewonnene, serologisch differente E.coli-Stämme zeigten eine signifikant höhere Anheftungsrate an die Uroepithelien der P₁- und P₂-Individuen. Durch Zugabe des schon erwähnten Disaccharids zu dem Bakterienansatz konnte die Adhäsionsrate an die niedrigen Werte der $\bar{p}$ -Träger angeglichen werden, womit die Rezeptorfunktion des Moleküls bewiesen war.

3.3.3) Bakterielle Virulenz

Ein weiterer wesentlicher Faktor für das Auftreten eines Harnwegsinfektes stellt die Virulenz der den Urogenitaltrakt besiedelnden Bakterien dar. Erfahrungsgemäß führen sogar die verschiedenen Sero-

gruppen einer Bakteriengattung wie E.coli zu Infektionen in höchst unterschiedlichem Ausmaß, was von der asymptomatischen Bakteriurie über die Zwischenstufe der Zystitis bis hin zur Pyelonephritis reichen kann. Auch hierbei gilt wiederum, neben der Fähigkeit, sich mit dem vorhandenen Milieu, dem Nahrungsangebot, sowie den konkurrierenden Mikroorganismen zu arrangieren, ein möglichst gutes Adhäsionsverhalten als unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Kolonisation. Als Werkzeug zur Anheftung an Schleimhautoberflächen auf bakterieller Seite dienen dabei, vor allem bei den im Harntrakt überwiegenden gramnegativen Keimen, ca. 25 nm dünne und bis zu 12 µm lange, fadenförmige Anhangsgebilde aus Proteinen. Diese als Fimbrien oder Pili bezeichneten Strukturen sind im Zytoplasma verankert und können bis zu mehreren Tausend die Bakterienoberfläche bedecken. Sowohl bei Gonokokken, Shigellen, Salmonellen, Proteusarten als auch E.coli ist bekannt, daß sie mittels ihrer Pili einen festen Kontakt zu Zelloberflächen herstellen können. SVANBORG-EDEN und Mitarbeiter konnten bei ihrem Vergleich von 12 E.coli-Stämmen eine deutliche Korrelation zwischen Adhäsion an Uroepithelien und der Ausbildung von Pili ermitteln (48). Hierbei handelte es sich morphologisch um sogenannte Typ I - Pili mit einem Durchmesser von 7 nm und einer Länge zwischen 0,5 und 2 µm, deren Adhäsionsfähigkeit, wie schon erwähnt, durch Zugabe von D-Mannose und strukturähnlichen Zuckern verringert und sogar inhibiert werden kann. Die Autoren brachten zudem in Erfahrung, daß durch Erhitzen oder eine Behandlung mit Formaldehyd beziehungsweise Glutaraldehyd mittels der dadurch erreichten Proteindenaturierung ebenfalls eine Abnahme der Anheftungsrate bewirkt werden kann. Zudem war die Ausbildung von Pili von den Kulturbedingungen abhängig. Während des logarithmischen Wachstums der Kulturen war meist nur eine spärliche Piliation zu beobachten, die jedoch bei Erreichen der stationären Phase sprunghaft anstieg. Mechanisches Rühren oder Mischen während des Wachstums reduzierte ebenfalls das Piliwachstum. Aber auch durch Änderung des Nahrungsmilieus konnte darauf Einfluß genommen werden. Mit Glukose angereicherte Fleischbrühe erbrachte eine deutliche Reduktion der Pili zu Gunsten einer stärkeren Kapselausbildung. Wahrscheinlich handelt es sich bei der durch Pili vermittelten Anheftung nur um eine initiale Erkennungsphase, die eine sekundäre, festere Bindungsphase nach sich zieht, was im Experiment mit einer Zunahme der Bindungsstabilität einhergeht (48). Unterstützt

wird diese Vermutung durch die Tatsache, daß die schon erwähnte Rezeptorfunktion des Blutgruppenmerkmals P mit E.coli-Bakterien nachgewiesen werden konnte, die keinerlei Pili oder Fimbrien aufwiesen.

3.3.4) Immunlage

Faßt man den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die Genese von Zystitiden bei der Frau ohne Vorliegen einer begünstigenden Grunderkrankung zusammen, so muß ein multifaktorielles Geschehen angenommen werden. Zum Einen müssen die vorhandenen, meist dem Darmtrakt entstammenden Bakterien genügend virulent sein, um, von der Analregion ausgehend, Introitusbereich und dann aufsteigend Urethra und Blase kolonisieren zu können. Fähigkeiten wie die schon erwähnte Piliausbildung müssen dafür verantwortlich sein, daß serologisch verschiedene Gruppen einer Gattung zu unterschiedlichen Krankheitsstadien führen können. Zum Anderen kann bei den betroffenen, an rekurrierenden Infekten leidenden Frauen eine erhöhte Schleimhautadhäsion von Bakterien beobachtet werden, wobei aber noch nicht bekannt ist, ob diese auf ein vermehrtes Vorhandensein von den bereits beschriebenen, bei Gesunden wie Kranken nachzuweisenden Rezeptorstrukturen oder einem ungenügenden Schutz durch den die Epithelien bedeckenden Oberflächenschleim zurückzuführen ist. Daß der im Introitus- und Zervixbereich vorhandene Schleim Antikörper, vor allen Dingen vom Typ IgA enthält, ist bekannt. In in vitro durchgeführten Adhäsionsversuchen fanden SVANBORG-EDEN und Mitarbeiter (49) eine deutliche Reduktion der Adhäsionsfähigkeit dreier serologisch definierter E.coli-Stämme an Uroepithelien bei Zugabe von Antikörperlösungen. Verwendet wurden hierbei kommerziell erhältliches γ -Globulin sowie aus Muttermilch gewonnene IgA-Konzentrate. Beide Testlösungen verhinderten in hohen Konzentrationen jegliche Adhäsion. Während jedoch bei IgA die Adhäsionsfähigkeit der Bakterien mit fallenden Antikörperkonzentrationen kontinuierlich zunahm, war bei dem vornehmlich IgG enthaltenden γ -Globulin in niederen Konzentrationen mit einer Zunahme der Bakterienanheftung über das ohne Antikörper zu beobachtende Maß hinaus ein paradoxer Effekt zu vermerken. Das wesentliche Antigen auf bakterieller Seite stellten die O-Antigene dar. Wurden die gegen O-Antigene gerichteten Antikörper extrahiert, verloren die Antikörperkonzentrate nahezu ihren gesamten Hemmeffekt. Eine Entfernung der gegen K-Antigene gerichteten Antikörper brachte dagegen keine signifikanten Ver-

änderungen. Mit einem weiteren Antikörperkonzentrat, das aus dem Urin eines an Pyelonephritis erkrankten Patienten gewonnen worden war, konnten weitgehend dem IgA-Konzentrat ähnliche Resultate erzielt werden. Allerdings war auch nach Entfernung der gegen die O-Antigene gerichteten Antikörper noch eine deutliche Resthemmaktivität vorhanden. Diese konnte damit erklärt werden, daß in diesem Konzentrat zusätzlich gegen Bakterienpili gerichtete Antikörper nachweisbar waren. Erst nach Inkubation mit Pili bildenden E.coli-Stämmen und nachfolgender erneuter Trennung des Gemisches mittels Filtration zeigte auch diese Antikörperlösung keine Aktivität mehr.

In Anlehnung an diese Erkenntnisse verglichen STAMEY und Mitarbeiter (44) die Vaginalsekrete 10 gesunder Probandinnen und 10 an gehäuften Harnwegsinfekten erkrankender Patientinnen. Hierbei zeigte sich bei IgA- und IgG-Antikörpern kein quantitativer Konzentrationsunterschied. Ebenso gelang es nicht, durch die Ermittlung der Agglutinationstiter mit E.coli-Stämmen eine qualitativ signifikant unterschiedliche Beschaffenheit nachzuweisen. Da die Autoren das Verfahren der Agglutination als zu unspezifisch ansahen, untersuchte STAMEY in einem weiteren Versuch mittels direkter Immunfluoreszenz die gegen die jeweils im Introitusbereich lebenden Bakterien gerichteten spezifischen Antikörpermengen (45). Er konnte feststellen, daß Patientinnen mit Harnwegsinfekt in Vaginal- und Zervixsekret signifikant weniger spezifische Antikörper gegen die Erreger ihres Infektes besaßen wie bei gesunden Probandinnen gegen deren im Analbereich lebende Keimflora nachweisbar war. Dies erlaubt die Vermutung, daß eine lokale Immunschwäche, ausgelöst durch "Traumen" wie die von Patientinnen oft angegebenen "kalten Füße" oder andere Formen der Unterkühlung auf das Auftreten einer pathologischen bakteriellen Introitusbesiedlung und eines anschließenden Harnwegsinfektes fördernd wirken kann. Auch wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Einfluß der Immunlage auf die Entstehung des Harnwegsinfektes bei Frauen noch weiterer Erforschung bedarf, so können doch die in einer Vielzahl von Studien gefundenen bakteriologischen Abweichungen der Patientinnen vom Normalkollektiv und deren wesentlicher Einfluß auf die Entwicklung einer Zystitis als gesichert angesehen werden. Der früheren Ansicht der rein mechanischen Genese muß wohl eine Absage erteilt werden. Somit stellt sich die Frage nach der Berechtigung einer operativen Erweiterung der Urethra. Hauptargu-

ment für eine weitere Durchführung bleibt der hier wie in der Mehrzahl der früher durchgeführten Studien sich einstellende Erfolg. Angesichts der Tatsache, daß biologische Defekte auf zellulärer Ebene zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt keiner kausalen Therapie zugänglich sind und die von Gegnern der operativen Harnröhren-erweiterung empfohlene alleinige Antibiotikatherapie durchaus auch Nebenwirkungen aufweist, bleibt ein operatives Vorgehen, zumal es sich bei der in der Regel angewandten internen Urethrotomie um einen Minimaleingriff handelt, weiterhin indiziert. Allerdings darf man sich von dieser Methode keine totale sondern lediglich eine zwischen 60 und 70 % liegende Erfolgsrate versprechen. Schließlich stellt eine deutliche Erweiterung der Urethra über das normale Maß hinaus ebenfalls nur eine symptomatische Maßnahme dar, vorausgesetzt, es handelt sich nicht um eine wirkliche Harnröhrenenge, die bei erwachsenen Frauen wohl erst bei Weiten unter 18 Charrière angenommen werden darf. Durch eine Verbesserung des Urinflusses, eine Verringerung von Wirbelbildungen im infravesikalen Harnabflußsystem sowie die Begünstigung einer restharnfreien Entleerung kann zwar die Häufigkeit des Auftretens von Infekten verkleinert, ein gänzlich-liches Sistieren aber nicht garantiert werden.

4) Ungelöste Studienprobleme

4.1) Zunahme infravesikaler Reizzustände in der Adoleszenz

Bei zwei Problemkreisen konnte diese Studie keine hinreichende Antwort liefern. So bleibt die Zunahme der Inzidenz von bakteriellen und abakteriellen infravesikalen Reizzuständen im Altersbereich zwischen 15 und 25 Jahren rätselhaft. Die anamnestisch zu ermittelnde Beobachtung, daß nur wenige Frauen (14 % in dieser Studie) einen Zusammenhang zwischen Koitus und zystitischen Beschwerden feststellen konnten, läßt Zweifel an der in der Literatur vielfach genannten überragenden Bedeutung in der Infektpathogenese aufkommen, obwohl dafür einige nicht von der Hand zu weisende Fakten sprechen. BRAN und Mitarbeitern (2) gelang der Nachweis, daß eine mechanische Traumatisierung sehr wohl eine bakterielle Aszension in die Blase begünstigen kann. Bei gesunden Probandinnen wurden vor und nach einer intravaginalen Urethralmassage Kulturen von Blasenpunktionsurin angelegt. Während vor der Manipulation nur 6,3 % Bakterienkonzentrationen bis 10^2 aufwiesen, konnten danach immerhin bei 37,5 % Bakteriurien gleicher Konzentration festgestellt werden. Ein manifester Harnwegsinfekt trat jedoch in keinem Fall

auf. Eine genetisch erhöhte Adhäsionsfähigkeit vorausgesetzt, könnte damit durchaus der Ausgangspunkt für eine Blaseninfektion geschaffen sein. Dagegen erscheint die Hypothese, daß durch die Übernahme fakultativ pathogener Keime vom Sexualpartner ein erhöhtes Infektrisiko gegeben ist, weniger gesichert. STAMEY konnte bei 10 seiner Patientinnen in einer Langzeitbeobachtung nachweisen, daß in 80 % der Fälle der männliche Partner die bakterielle Keimflora der Ehefrau übernahm, während in nur 20 % der Austausch in umgekehrter Richtung erfolgte (43).

4.2) Ätiologie dysurischer Beschwerden ohne Erregernachweis

Ebenfalls keine Klärung gelang bei dem mit Begriffen wie chronische Reizblase oder Urethralesyndrom belegten Krankheitsbild. Folgt man der in der Literatur weitgehend übernommenen Begriffsbestimmung von GALLAGHER, so sind hierunter alle Patientinnen mit subjektiven Symptomen eines Harnwegsinfekts trotz unauffälliger Urinverhältnisse einzuordnen (11). Angesichts dieser weitgefaßten Definition erscheint es nicht verwunderlich, daß verschiedene pathogenetische Konzepte diesem Krankheitsbild zugrundegelegt werden. Die Annahme von O'GRADY (32), darin eine Zwischenstufe zum manifesten Infekt zu sehen, ist sicher nur bei einem Teil der Patientinnen berechtigt. In der vorliegenden Studie gelang es jedenfalls nicht, bei den betroffenen Patientinnen einen positiven Zusammenhang mit gleichzeitig auftretendem pathogenen Keimwachstum herzustellen. Allerdings konnte O'GRADY in einer Langzeitbeobachtung nachweisen, daß bei 57 % seines Patientenguts eine bakterielle Zystitis auftrat. Dabei gingen jedoch die Miktionsbeschwerden dem nachweisbaren Harnwegsinfekt teilweise bis zu 9 Monate voraus. Bestätigt wird diese These durch die klinischen Beobachtungen von LIPSKY (37), der dieses Krankheitsbild als ein Zusammentreffen von häufigen Miktionsbeschwerden ohne Erregernachweis mit selten auftretenden echten Harnwegsinfekten beschreibt. Bleibt die bakteriologische Diagnostik ergebnislos, muß nach speziellen Formen der abakteriellen Zystitis gefahndet werden. Mittels Zystoskopie und Biopsie sollte eine interstitielle Zystitis ausgeschlossen werden, da auch diese Erkrankung schon im Anfangsstadium durch häufigen sensorischen Harndrang charakterisiert ist. In gleicher Weise sollte eine allergische Genese in Erwägung gezogen werden, worunter auch die selten zu beobachtende eosinophile Zystitis fällt. Nahrungsmittel, Medikamente sowie zunehmend Plegemittel des Intimbereichs stellen die auslösenden Allergene dar. Hingegen weist bereits die Anamnese auf das eventuelle

Vorliegen einer radiogenen oder durch alkylierende Substanzen verursachten Zystitis hin. Ergeben sich auch hier überhaupt keine Auffälligkeiten, so muß nach gegenwärtigem Stand von einer idiopathischen Genese ausgegangen werden. Ob eine häufig in diesem Zusammenhang genannte Atrophie östrogenabhängiger Schleimhautbezirke wie Vestibulum vaginae, Trigonum vesicae und hintere Harnröhre pathogenetisch eine kausale Rolle spielt, kann gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilt werden. Immerhin ist bekannt, daß die Glykoproteinschicht, die wesentlich zum Oberflächenschutz beiträgt sowie ein Vordringen des Urins in tiefere Zellschichten verhindert, unter Östrogeneinfluß steht (31). Auch eine weitere Beobachtung bedarf noch zusätzlicher Klärung. LIPSKY (25) fand bei 70 % einer 43 Frauen mit abakteriellen Dysurien umfassenden Studie eine deutliche spastische Kontraktion des Beckenbodens bei sonst unauffälligem Befund. Diese war jeweils durch Ableitung eines Elektromyogramms des Analsphinkters verifizierbar. Vielleicht ist dieser Spasmus Folge einer insuffizienten Inhibition von Blasendetrusorreflexen und der damit verbundenen Angst vor Inkontinenz. Diese auf zerebraler Ebene angesiedelte Fehlsteuerung wird nach Ausschluß organischer Ursachen von PETRI (33) für die mit Pollakisurie, imperativem Harndrang und Urge-Inkontinenz einhergehende Symptomatik verantwortlich gemacht. Beobachtungen, daß emotionale Streßsituationen wie der oft genannte Partnerverlust oder auch neurotische Erkrankungen, insbesondere Angst- und Sexualneurosen, im Zusammenhang mit diesem Beschwerdebild auftreten (24), werden dadurch begreifbar. Emotionale und psychische Probleme zeigen ja bekanntermaßen Auswirkungen auch auf andere Bereiche der autonomen Nervenregulationssysteme. Angesichts der Vielzahl möglicher und erst teilweise bekannter Ursachen für das vielschichtige Krankheitsbild "Urethral-syndrom" ist es somit nicht verwunderlich, daß mit operativen Eingriffen zur Harnröhrenerweiterung, wenn auch früher häufig empfohlen, nur selten ein vollständiger Erfolg zu erzielen ist. Die bei einem Teil der Frauen zu beobachtende Besserung dürfte wohl auf einer Beeinflussung der von LIPSKY bei diesem Patientenkreis teilweise gefundenen spastischen Kontraktion der proximalen Urethralmuskulatur zu sehen sein. Jedoch bleibt zu diskutieren, ob durch eine blasensezierende und spasmoanalgetisch wirkende Pharmakotherapie oder durch ein von PETRI (33) empfohlenes Trainieren der Ausdehnung von Miktionsintervallen mit Biofeedbackmethoden nicht der gleiche Effekt erreicht werden kann.

5) Zusammenfassung

Seit Anfang dieses Jahrhunderts wurde als Ursache von bakteriellen Zystitiden und unspezifischen dysurischen Miktionsbeschwerden ohne Erregernachweis bei Frauen eine infravesikale Obstruktion angenommen. Eine ganze Palette operativer Maßnahmen zur Harnröhrenerweiterung wurde entwickelt, wobei sich die interne Urethrotomie nach Otis als gebräuchlichste Methode durchsetzen konnte. Beobachtungen, daß Harnwegsinfekte in der Regel als von der Analregion in die Urethra aufsteigende Infektionen angesehen werden müssen, denen eine pathologische Introitusbesiedlung vorausgeht, lassen Zweifel an der Theorie aufkommen, die mechanische Obstruktion als alleinige Ursache von Harnwegsinfekten des unteren Harntrakts bei der Frau anzusehen. In die vorliegende Studie wurden 42 Frauen aufgenommen, die im Jahr vorher mindestens einen bakteriellen Harnwegsinfekt durchgemacht hatten sowie über unterschiedlich starke, intermittierend auftretende dysurische Beschwerden klagten. Alle wurden einer internen Urethrotomie bis 40 Charrière unterzogen. 28 Frauen konnten im Jahr nach dem Eingriff weiter beobachtet werden. 10 Frauen zeigten in der zwölfmonatigen Beobachtungszeit dysurische Beschwerden ohne Erregernachweis. Davon war allerdings bei 60 % eine deutliche Besserung im Vergleich zu den präoperativ geäußerten Beschwerden zu vermerken. In der 18 Patientinnen umfassenden Gruppe ohne Auftreten unspezifischer Dysurien zeigte sich bei 13 Frauen völlige Beschwerdefreiheit, die restlichen 5 Patientinnen erkrankten auch postoperativ an einer Zystitis, was einer Versagerquote von 28 % entspricht. Als Erklärung für den Erfolg des Eingriffs ist eine Verbesserung der Urodynamik anzunehmen, wobei vor allem eine Herabsetzung von urethralen Wirbelbildungen sowie eine Beseitigung auch minimaler Restharmengen zu nennen sind. Die Theorie, angeborene Stenosierungen, wie von früheren Autoren vermutet, mit Maßnahmen zur Harnröhrenerweiterung zu korrigieren, kann wohl verworfen werden, da die Harnröhrenweiten gesunder Probandinnen und zu Infekten neigender Patientinnen keinerlei signifikante Unterschiede aufweisen. Die Ursache rekurrerender Zystitiden liegt nach heutigem Forschungsstand in einer erhöhten Adhäsionsrate von Bakterien an die Schleimhautoberfläche der erkrankenden Patientinnen. Die daraus resultierende erhöhte Neigung zu pathogener Introitusbesiedlung konnte auch in dieser Studie bestätigt werden.

6) Literaturverzeichnis

- 1) BECKER, E.: Technische Strömungslehre. B.G. Teubner Verlag, Stuttgart, 1977.
- 2) BRAN, J.L., MATTHEW, E.L., KAYE, D.: Entrance of bacteria into the female urinary bladder. N. Engl. J. Med., 286: 626 - 629, 1972.
- 3) BRANNAN, W., OCHSNER, M.G., KITTREDGE, W.E., BURNS, E.: Significance of distal urethral stenosis in young girls: Experience with 241 cases. J. Urol., 101: 570 - 575, 1969.
- 4) BUSCH, R., HULAND, H., KÖLLERMANN, M.W., SCHERF, H.: Does internal urethrotomy influence susceptibility to recurrent urinary tract infection? Urology, Volume XX, Number 2, 1982.
- 5) CORRIERE, J.N., McLURE, J.M., LIPSCHULTZ, L.I.: Contamination of bladder urine by urethral particles during voiding: Urethrovesical reflux. J. Urol., 107: 399 - 401, 1972.
- 6) DAVIS, D.M.: The relationship between urethral resistance and chronic urinary tract disease in women. J. Urol., 76: 270 - 275, 1956.
- 7) DONOGHUE, N., LIPSKY, H.: Die distale Harnröhrenstenose der Frau. Urologe A 11, 252 - 257, 1972.
- 8) ELKINS, I.B., COX, C.E.: Perineal, vaginal and urethral bacteriology of young women. I. Incidence of gram - negative colonization. J. Urol., 111: 88 - 92, 1974.
- 9) FAIR, W.R., TIMOTHY, M.M., MILLAR, M.A., STAMEY, T.A.: Bacteriologic and hormonal observations of the urethra and vaginal vestibule in normal, premenopausal women. J. Urol., 104: 426 - 431, 1970.
- 10) FOWLER, J.E., STAMEY, T.A.: Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence. J. Urol., 117: 472 - 476, 1977.
- 11) GALLAGHER, O.J., MONTGOMERIE, J.Z., NORTH, J.D.: Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. Brit. Med. J. 1: 622, 1965.
- 12) GLEASON, D.M., BOTTACCINI, M.R., LATTIMER, I.K.: What does the bougie à calibrate. J. Urol., 101: 114 - 116, 1969.
- 13) GRAHAM, J.B., LOWELL, R.K., KROPP, K.A., UEHLING, D.T.: The significance of distal urethral narrowing in young girls. J. Urol., 97: 1045 - 1049, 1967.

- 14) HALVERSTADT, D.B., LEADBETTER, G.W.: Internal urethrotomy and recurrent urinary tract infection in female children. Results in the management of infection. *J. Urol.*, 100: 297 - 302, 1968.
- 15) HENDRY, W.F., STANTON, S.L., WILLIAMS, D.I.: Recurrent urinary tract infections in girls: effects of urethral dilatation. *Br. J. Urol.*, 45: 72, 1973.
- 16) IMMERGUT, M., CULP, D., FLOCKS, R.H.: The urethral caliber in normal female children. *J. Urol.*, 97: 693 - 695, 1967.
- 17) KAPLAN, G.W., SAMMONS, T.A., KING, L.R.: A blind comparison of dilatation, urethrotomy and medication alone in the treatment of urinary tract infection in girls. *J. Urol.*, 109: 917 - 919, 1973.
- 18) KÄLLENIOUS, G., WINBERG, J.: Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. *The Lancet*, 1978: 540 - 543.
- 19) KÄLLENIOUS, G., MÖLLBY, R., HULTBERG, H., SVENSON, S.B., CEDERGREN, B., WINBERG, J.: Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic escherichia coli. *The Lancet*, 1981: 604 - 606.
- 20) KEITZER, W.A., BENAVENT, C.: Bladder neck obstruction in children. *J. Urol.* 89: 384, 1963.
- 21) KEITZER, W.A., ALLEN, J.S.: Operative treatment of chronic cystitis by urethrotomy: 10 years of experience. *J. Urol.*, 103: 429 - 431, 1970.
- 22) KERR, W.S., LEADBETTER, G.W., DONAHUE, J.: An evaluation of internal urethrotomy in female patients with urethral or bladder neck obstruction. *J. Urol.*, 95: 218 - 221, 1966.
- 23) KERR, W.S.: Results of internal urethrotomy in female patients for urethral stenosis. *J. Urol.*, 102: 449 - 450, 1969.
- 24) LATHAM, R.H., STAMM, W.E.: Urethral syndrome in women. *Urologic Clinics of North America*, Vol. 11, No. 1, Feb. 1984.
- 25) LIPSKY, H.: Urodynamik assessment of women with urethral syndrome. *Eur. Urol.*, 3: 202 - 208, 1977.
- 26) LYON, R.P., SMITH, D.R.: Distal urethral stenosis. *J. Urol.*, 89: 414 - 421, 1963.
- 27) LYON, R.P., TANAGHO, E.A.: Distal urethral stenosis in little girls. *J. Urol.*, 93: 379 - 387, 1965.
- 28) MAYO, M.E., HINMAN, F.: Role of mid-urethral high pressure zone in spontaneous bacterial ascent. *J. Urol.*, 109: 268 - 272, 1973.

- 29) McLEAN, P., EMMETT, J.L.: Internal urethrotomy in women for recurrent infection and chronic urethritis. *J. Urol.*, 101: 724 - 728, 1969.
- 30) MOORMANN, J.G., KASTERT, H.B., BRAUSCH, R.: Diagnose und operative Therapie der distalen Stenose der weiblichen Harnröhre. *Urologe A* 13, 213 - 216, 1974.
- 31) MÜLLER, S.C.: Abakterielle Zystitiden und hormonelle Wechselwirkungen. Aus *Gynäkologische Urologie*, Herausgeber: Hohenfellner, R., Thüroff, J.W.; B. Braun-Dexon GmbH.
- 32) O'GRADY, F.W., RICHARDS, B., McSHERRY, M.A., O'FARRELL, S.M., CATELL, W.R.: Intestinal enterobacteria, urinary infection, and the urethral syndrome. *The Lancet*, 1970: 1208 - 1210.
- 33) PARSON, C.L., SCHMIDT, J.D.: Control of recurrent lower urinary tract infection in the postmenopausal woman. *J. Urol.*, 128: 1224, 1982.
- 34) PETRI, E.: Neue Medikamente und Biofeedback zur Therapie von Funktionsstörungen des unteren Harntrakts. Aus *Gynäkologische Urologie*, Herausgeber: Hohenfellner, R., Thüroff, J.W.; Braun - Dexon GmbH.
- 35) RICHARDSON, F.H.: External urethroplasty in women: Technique and clinical evaluation. *J. Urol.*, 101: 719 - 723, 1969.
- 36) RITTER, R.C., ZINNER, N.R., PAQUIN, A.J.: Clinical urodynamics. II. Analysis of pressure-flow relation in the normal female urethra. *J. Urol.*, 95: 161, 1964.
- 37) ROTH, G., LIPSKY, H.: Die Bedeutung der Harnröhrenschlitzung in der Behandlung der Reizblase mit und ohne Harnwegsinfekt. Vortrag anlässlich des Alpenländischen Symposions 1985 in Bad Kleinkirchheim.
- 38) SCHAEFFER, A.J., JONES, J.M., DUNN, J.K.: Association of in vitro escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1062 - 1066, 1981.
- 39) SCHAEFFER, A.J., AMUNDSEN, S.K., JONES, J.M.: Effect of carbohydrates on adherence of escherichia coli to human urinary tract epithelial cells. *Infect. Immun.*, 30: 531 - 537, 1980.
- 40) SCHMIDT, R.F., THEWS, G.: Physiologie des Menschen. 20. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1980, S. 437, 438.
- 41) SMITH, J.C.: *Brit. J. Urol.*, 40: 125, 1968.

- 42) STAMEY, T.A., SEXTON, C.C.: The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. J. Urol., 113: 214 - 217, 1975.
- 43) STAMEY, T.A.: The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections. J. Urol., 109: 467 - 472, 1973.
- 44) STAMEY, T.A., HOWELL, J.J.: Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. IV. The role of local vaginal antibodies. J. Urol., 115: 413 - 415, 1976.
- 45) STAMEY, T.A., WEHNER, N., MIHARA, G., CONDY, M.: The immunologic basis of recurrent bacteriuria: Role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonisation of the introital mucosa. Med. 57: 47 - 56, 1978.
- 46) STEVENS, W.E.: Urology in women. J.A.M.A., 81: 1917 - 1924, 1923.
- 47) STEVENS, W.E.: Congenital obstructions of the female urethra. J.A.M.A., 106: 89 - 92, 1936.
- 48) SVANBORG-EDEN, C., HANSSON, H.A.: Escherichia coli pili as possible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells. Infect. Immun., 21: 229 - 237, 1978.
- 49) SVANBORG-EDEN, C., SVENNERHOLM, A.M.: Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of escherichia coli to human urinary tract epithelial cells. Infect. Immun., 22: 790 - 797, 1978.
- 50) TANAGHO, E.A., MCCURRY, E.: Pressure and flow rate as related to lumen caliber and entrance configuration. J. Urol., 105: 583 - 585, 1971.
- 51) UEHLING, D.T.: The normal caliber of the adult female urethra. J. Urol., 120: 176 - 177, 1978.
- 52) WEIN, A.J., SCHOENBERG, H.W.: A review of 402 girls with recurrent urinary tract infection. J. Urol., 107: 329 - 331, 1972.

7) Lebenslauf

Name: Thomas Eckhard Danninger
Geburtsdatum: 10.11.1959
Geburtsort: Günzburg
Eltern: Anton Danninger und Irmgard Danninger,
geborene Damm
Schulausbildung: Grundschule 1966 - 1970
Gymnasium 1970 - 1979
Dossenberger Gymnasium Günzburg
Abitur 1979
Studium: Beginn im Wintersemester 1979/80 an
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Ärztliche Vorprüfung im August 1981
Ärztliche Prüfung im November 1985
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Approbation: 28.11.1985
Berufliche Tätigkeit: Seit Februar 1986 Ableistung des Wehr-
dienstes als Stabsarzt bei der Bundeswehr

